



ВСЕСОЮЗНОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО НЕВРОПАТОЛОГОВ
И ПСИХИАТРОВ

СТОЛЯРОВ Г. В.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПСИХОЗЫ И ПСИХОТОМИМЕТИЧЕСКИЕ
СРЕДСТВА**

7.

Под редакцией заслуженного деятеля науки *t*
М. БАНЩИКОВА

профессора В.

Издательство «Медицина» Москва, 1964

ПРЕДИСЛОВИЕ.

Клинике и течению лекарственных психозов в отечественной литературе уделяется мало внимания. Сведения об этих психозах рассеяны в ряде специальных статей, изредка появляющихся на страницах печати; в учебниках и руководствах им уделяется всего по несколько страниц и, сколько нам известно, нет ни одной монографии, которая бы содержала подробные сведения об этих психозах. Даже в книгах, специально посвященных вопросу об осложнениях лекарственной терапии, как например в недавно переведенной на русский язык книге о психических нарушениях не говорится почти ничего. Это, по-видимому, объясняется тем, что психозы, вызываемые лекарствами, наблюдаются редко, непродолжительны и заканчиваются, как правило, полным выздоровлением.

Между тем, с нашей точки зрения изучение лекарственных психозов представляет как теоретический, так и практический интерес.

Широкое распространение в последние годы в различных областях медицины лекарственной терапии, ознакомление широких кругов населения с действием лекарств требует от врача знакомства и со всеми нежелательными последствиями, к которым употребление лекарств может привести. Несмотря на свою доброкачественность, лекарственные психозы должны быть своевременно распознаны, в противном случае они могут привести к затяжным и тяжелым психическим нарушениям. Да и сама доброкачественность лекарственных психозов относительна, так как иногда, хотя и редко, они могут заканчиваться смертью больного, особенно если причина психоза нераспознана и лечение продолжается. Может наблюдаться и затяжное течение лекарственных психозов, а также привыкание и развитие токсикомании.

С теоретической точки зрения интерес лекарственных психозов заключается в том, что при них в отличие от многих психических заболеваний не только известна причина заболевания, но может быть определена как структура препарата,

»

вызвавшего психические нарушения, так и доза и точные сроки начала и конца его действия. Это делает возможным более успешное решение вопросов механизма развития и течения психических заболеваний. В этом отношении лекарственные психозы имеют преимущество перед другими психозами, этиология которых известна, например, другими интоксикационными и инфекционными психозами. При этих последних часто невозможно решить вопрос о массивности интоксикации, моменте ее возникновения и окончания. Все это делает, с нашей точки зрения, оправданной попытку систематического изложения современных сведений о клинике и патогенезе лекарственных психозов.

Объединение в одной книге сведений о лекарственных психозах и о психотомиметических средствах, т. е. о веществах, обычно вызывающих психические нарушения, диктуется следующими соображениями. В обоих случаях речь идет о веществах с определенной структурой, прием которых ведет к психическим нарушениям. В практике можно наблюдать, что не всегда легко решить вопрос, к какой именно группе — лекарствам или психотомиметическим средствам — следует отнести тот или иной препарат. Действие на психику, иногда являющееся побочным действием лекарства, в дальнейшем ведет к тому, что это же самое действие становится предметом изучения и из побочного превращается в его основное — терапевтическое действие. Так, например, ипрониазид (ипразид) стал применяться для лечения депрессивных состояний после того, как была отмечена частота психических нарушений (эпфории) при лечении им больных туберкулезом. Сернил, первоначально применявшийся как анальгетик, стал затем изучаться как психотомиметическое средство. Некоторые из психотомиметиков, как например ДЛК (даэтиламид лизергиновой кислоты), в дальнейшем стали применяться как лечебные средства. В последнее время некоторые из лекарств намеренно — в лечебных целях — употребляются в дозах, вызывающих психические нарушения.

С теоретической точки зрения психотомиметические средства и вызываемые ими психические нарушения представляют еще больший интерес, чем лекарственные психозы. В обоих случаях речь идет о психических нарушениях, вызванных определенным веществом, доза и срок действия которого известны. Но при так называемых экспериментальных психозах, во-первых, отсутствует соматическое заболевание, роль которого и как возможной причины психоза, и как фактора, изменяющего реактивность организма, приходится учитывать при психозах лекарственного происхождения. Во-вторых, так как заранее известно, когда начнутся психические нарушения, появ-

ляется не только возможность изучать их с момента их возникновения, но и заранее изучить общее состояние человека, особенности его личности и обменных процессов, проследить их динамику во время и по окончании психоза. При лекарственных психозах такое динамическое изучение невозможно, так как врач или исследователь обычно имеет дело с уже начавшимися психическими нарушениями и может сравнивать состояние больного во время психоза только с состоянием, наступившим после его окончания.

Наконец, при изучении действия психотомиметических средств можно подобрать однородную группу людей — по возрасту, полу, характеру и длительности заболевания и т. п. При лекарственных психозах, возникающих независимо и даже вопреки намерениям врача, подбор больных, естественно, остается случайным, и больные составляют весьма разнородную группу.

Поэтому «экспериментальные психозы» могут использоваться для изучения механизма развития психических нарушений, хотя достигнутые в этом направлении успехи пока весьма незначительны.

Помимо сведений о клинике, патогенезе и лечении лекарственных психозов (или о симптоматике и механизмах развития экспериментальных психозов) мы сочли целесообразным привести краткие сведения о лечебном применении при психических заболеваниях тех из лекарств, которые не являются средствами-ми, специально предназначенными для лечения психических заболеваний. В тех случаях, где возможно привыкание к лекарству и развитие токсикомании, мы приводим соответствующие сведения, хотя сама проблема нарко- и токсикомании выходит за рамки этой монографии.

Количество лекарств, которые способны вызвать психические нарушения, не исчерпывается тем небольшим количеством препаратов, действие которых на психику описано в этой книге.

Мы выбрали те лекарства, которые либо оказывают значительное действие на психику и наиболее часто ведут к развитию психозов, либо, как например пенициллин, хотя и редко являются причиной психических нарушений, но очень широко применяются в современной медицине. В частности, мы не включили раздела об акрихиновых психозах, так как эти психозы, во-первых, хорошо известны врачам и многократно описывались в отечественной литературе, во-вторых, по нашим данным, в последние годы наблюдаются чрезвычайно редко.

1очно так же при описании психотомиметических средств мы выбрали те из них, которые либо наиболее изучены, либо начали изучаться в последнее время, и исключили те, сведения о которых ограничиваются данными об их употреблении

населением в некоторых районах земного шара, а химическая структура остается неизвестной. Мы не включили также сведений о гашише, т. к. он, единственный из психотомиметиков, часто ведет к развитию токсикомании и сведения о гашицизме и психозах при злоупотреблении им имеют большее отношение к проблеме наркоманий, чем к задачам, которые ставятся при изучении экспериментальных психозов. * Приведенные в этой книге сведения о лекарственных психозах и о действии психотомиметических средств основаны как на данных литературы, так и на собственном опыте автора. В течение 6 лет мы наблюдали более 70 больных различными лекарственными психозами, а также изучали терапевтическое действие некоторых из них при психических заболеваниях. Наш опыт в отношении психотомиметических средств ограничивается наблюдениями над действием диэтиламида лизергиновой кислоты, сведения о действии других психотомиметиков приведены на основании данных литературы.

Мы стремились возможно более полно ознакомиться с литературой, посвященной лекарственным и экспериментальным психозам. Хотя список литературы, приведенной в конце каждой главы, не является исчерпывающим (некоторые работы могли остаться неизвестными или оказались недоступными для автора), мы полагаем, что собранные и изученные нами работы дают достаточно полное представление о современном состоянии вопроса.

* Общие выводы, с нашей точки зрения сделанные на основании изучения лекарственных и экспериментальных психозов, приведены в заключениях к каждой из частей и в общем заключении.

а

4

Г

і

Часть I
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПСИХОЗЫ

ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ АТРОПИНОМ И СКОПОЛАМИНОМ

Атропин содержится в ряде растений, широко распространенных по всем частям света (у нас в дурмане, белене и др.). Способность этих растений вызывать изменения психики известна уже в течение нескольких тысячелетий, во всяком случае, со времен древней Греции и Рима. В древности и в средние века он и использовались для религиозных церемоний, колдовства, для доказательства, что противник страдает психическим заболеванием и т. п. Полагают, например, что знаменитые пифии — пророчицы храма Аполлона в Дельфах — пророчествовали под влиянием белладонны. Напомним, что пророчества пифий отличались своей загадочностью и непонятностью. Вместе с тем ряд самооговоров — признания в общении с дьяволом, участии в шабаше ведьм и т. п. в эпоху Средневековья — нередко были следствием отравления атропином. Представление об атропине, как о таинственном средстве, влияющем на душу человека, отразилось и в названиях содержащих его растений — «дурман», *Herbe aux sorciers* (трава колдунов), *Herbe au diable* (трава дьявола). Да и само название атропин происходит от имени Атропы — древнегреческой богини судьбы мойры (или Парки), обрезавшей нить человеческой жизни.

Описания психических расстройств, вызванных дурманом (содержащим кроме атропина близкие к нему по строению и механизму действия скополамин и гиосциамин) и другими растениями, принадлежащие не врачам, известны также с давних времен. Так описано состояние бессмысленного возбуждения у солдат римского полководца Антония, которые переворачивали каждый камень на поле. Беверли в 1676 году описал отравление дурманом у группы солдат, которые были возбуждены, катались по земле, производили бессмысленные

действия, гримасничали, лаяли, смеялись, некоторые из них впали в коматозное состояние.

И в наше время атропиновые психозы встречаются относительно часто — в нашей практике они наблюдались чаще, чем другие лекарственные психозы. Причиной психоза может быть как случайное отравление беленой, дурманом или самим атропином, так и отравление медикаментозное — когда атропин применяется по назначению врача. Преступное отравление, упоминаемое еще в руководстве С. С. Корсакова, в настоящее время практически не встречается, во всяком случае в СССР. В зарубежной литературе встречаются упоминания о применении, гл. обр. окополамина в преступных целях для того, чтобы вызвать картину психического заболевания или привести жертву в беспомощное состояние, например, с целью изнасилования. Женщина при этом может не оказывать сопротивления и выполняет предъявляемые к ней требования «с открытыми глазами, но со связанным духом», а впоследствии ничего не помнит о происшедшем.

Имеются также сведения, что полиция в некоторых странах Латинской Америки пользуется скополамином для того, чтобы добиться признания лица, подозреваемого в совершении правонарушения. При этом используется вызываемое скополамином состояние слабости воли, при котором допрашиваемый рассказывает о вещах, обычно им скрываемых.

В некоторых частях Центральной и Южной Америки, Африки и Азии растения, содержащие атропин и скополамин, до настоящего времени используются для получения состояний опьянения. Возможно и длительное применение с привыканием и явлениями абстиненции при отнятии. При этом может развиваться состояние полной безучастности к происходящему вокруг, поэтому индейцы называют таких людей «живыми трупами». В Европе, США хроническое злоупотребление атропином и скополамином не описано.

Чаще всего психоз развивается после однократного или кратковременного приема больших доз атропина, значительно реже при продолжительном курсовом лечении. Так как картина и течение психоза при отравлении беленой (или дурманом) и сернокислым атропином, приготовленным в аптеке, одинаковы, то мы приводим общее «их описание».

Как правило, атропиновый психоз протекает в виде делирия. Больные не ориентированы во времени и окружающей обстановке, не узнают окружающих, в том числе близких — родителей, детей, жену или мужа, а иногда — и собственной личности. Они испытывают обильные зрительные галлюцинации в виде отдельных предметов, людей, мелких животных, змей и т. п. или целых сцен, быстро сменяющих одна другую.

Галлюцинаторные образы могут -быть однообразными, стереотипными, но могут быть и ярко окрашенными, изменчивыми; Часты и тактильные галлюцинации. Более редко наблюдаются галлюцинации слуха, которые могут быть как элементарными (отдельные звуки, шум, стук, скрип, гудки), так и сложными в виде голосов, произносящих отдельные слова и целые фразы. Мы наблюдали у одного из наших больных и обонятельные галлюцинации, хотя в литературе появление таких галлюцинаций при атропировых психозах обычно отрицается. Содержание галлюцинаций может быть различным — угрожающим, приятным или просто безразличным, не связанным с личностью больных. Галлюцинаторные образы проецируются вовне, могут быть как плоскими, так и объемными, порой скрывают от больного окружающие его реальные предметы.

Менее часто наблюдаются изменения окраски всего окружающего: все окрашивается в желтый, зеленый, розовый цвета, которые сменяют один другой, явления дереализации и деперсонализации, — предметы увеличиваются, изгибаются, руки и ноги становятся тяжелыми, удлиняются, голова отделяется от тела и т. п. Возможно, что редкость подобных описаний зависит от того, что многие больные не могут припомнить свои переживания или дать их полное описание. Больные обычно суетливы, что-то ловят в воздухе, хватают на полу, кладут что-то в рот, жуют, стряхивают какие-то предметы с рук, одежды. Может наблюдаться и резкое бессмысленное возбуждение, во время которого больные пытаются куда-то бежать, производят беспорядочные движения, при этом они как бы не замечают преград на своем пути, не обходят их, в буквальном смысле слова «лезут на стену», движения плохо координированы, иногда отмечаются судорожные подергивания мышц. Речь непоследовательна, отрывочна, часто бессвязна, порой совсем неразборчива. Могут быть отрывочные бредовые идеи, тематически связанные с характером галлюцинаторных переживаний, им хотят причинить вред, сжечь, отравить и т. п. Настроение больных связано с характером их переживаний. Чаще наблюдаются страх, тревога, злобность, но больные могут быть веселыми, эйфоричными или спокойно, с некоторым интересом наблюдать за происходящим. При объективном обследовании больных обращают на себя внимание широкие зрачки, вялость или отсутствие реакции зрачков на свет и аккомодацию (если удастся добиться от больного выполнения инструкций), сухой, покрытый белым или коричневым налетом язык, сухость кожи и слизистых — отсюда обычно сильная жажда, хриплый голос, гиперемия лица, тахикардия и учащение дыхания. Остальные симптомы менее поил

стоянны. Могут наблюдаться повышение сухожильных рефлексов, мышечная гипертония и судорожные подергивания мышц, атаксия, головокружения, смазанная речь, повышение температуры тела и артериального давления, лейкоцитоз. Спинномозговая жидкость исследовалась редко, отмечены случаи значительного увеличения числа клеток (лимфоцитов) в ликворе.

Ввиду кратковременности атропиновых психозов, малочисленности наблюдений большинства авторов, а также, может быть, в связи с незначительным интересом в последние годы к атропиновым психозам, которые считаются достаточно хорошо изученными, биохимические исследования при них (как» впрочем, и при большинстве лекарственных психозов) почти не проводились. Такие исследования мы нашли только в работах проф. М. А. Гольденберга и его сотрудников, которые нашли у 3 больных атропиновыми психозами снижение вакат кислорода в моче., идущее параллельно выздоровлению (повышение вакат-кислорода во время психоза удалось фиксировать только в опытах на собаках), низкое содержание аскорбиновой кислоты во время психоза и его повышение после улучшения. В опытах на собаках, нарушения поведения которых весьма напоминали картину атропинового психоза у человека, отмечены, кроме того, изменения белковых фракций крови и снижение активности холинэстеразы сыворотки крови во время «психоза». Следует отметить, что выраженность и обилие соматических и неврологических нарушений не обнаруживают постоянной корреляции с тяжестью психических нарушений, хотя у одного и того же больного максимальная для него выраженность вегетативных сдвигов обычно совпадает с максимальной выраженностью психических нарушений.

Атропиновый психоз обычно развивается остро, психические нарушения быстро нарастают, достигая наибольшей вы-раженн. сти уже через несколько часов. При тяжелом отравлении делириозное состояние может смениться сопором или комой. Продолжительность психоза обычно исчисляется часами или днями. Лишь в единичных случаях они могут затягиваться на неделю и больше. Из 15 наблюдавшихся нами больных с атропиновыми психозами 12 поправились менее, чем через сутки, у двух больных делирий продолжался 2*/г суток и только у одного больного около 2-х недель. Атропиновый делирий обычно заканчивается выздоровлением, часто после сна, при-чем продолжительность его может быть «небольшой — 6—8 часов. Однако психические нарушения могут продолжаться и после сна. В этих случаях они обычно усиливаются или вновь появляются в вечерние часы, как это наблюдается и при других интоксикационных .и инфекционных спихозах.

После окончания делирия в течение нескольких дней может сохраняться астения: повышенная утомляемость, слабость, неустойчивое настроение с плаксивостью или раздражительностью, но нередко больные в первый же день после прекращения психоза чувствуют себя здоровыми и при обследовании никаких признаков астении не обнаруживают. Мидриаз и нарушение аккомодации обычно сохраняются в течение одного— нескольких дней после окончания психоза. Больные плохо видят, особенно на близком расстоянии — предметы, особенно буквы, сливаются, чтение затруднено. Как и астения, полнота воспоминаний о переживаниях во время психоза может быть различной. Часть больных ничего не помнит о происшедшем с ними; по выходе из психоза эти больные с удивлением обнаруживают, что находятся в больнице, у других амнезия носит частичный характер и о пережитом сохраняются отрывочные, неполные воспоминания. Наконец, часть больных сохраняет довольно полное воспоминание о своих переживаниях во время психоза. Неспособность больного дать полный и последовательный отчет о том, что с ним происходит во время психоза может быть следствием обилия ярких, быстро сменяющих друг друга образов и сцен, которые больной просто не в состоянии запомнить. Нам кажется, что относить такие случаи к расстройствам памяти (Р. Я- Голант классифицировала их как «синдром мнестического накопления») не совсем правильно — и здоровый человек даже с очень хорошей памятью вряд ли был бы способен запомнить такое многообразие картин, тематически мало связанных между собой. Следует иметь в виду, что прогноз атропинового делирия -не всегда благоприятен и если лечебные мероприятия своевременно не были проведены, может — хотя и в редких случаях — наступить смертельный исход. В течении атропинового делирия некоторые исследователи выделяют несколько стадий или фаз. В. В. Шостакович и сотр. различают гиперсимпатотоническую фазу, характеризующуюся соматическими изменениями и возбуждением, психическую стадию и стадию sopora или комы. Проф. М. А. Гольденберг выделяет 4 стадии: 1) нарастающей оглушенности, 2) нарастающего помрачения сознания, 3) обратного развития расстройств сознания и 4) астении. С достоверностью удастся констатировать у больных только вторую стадию — помрачения сознания или психическую. Предшествующие ей изменения часто настолько кратковременны, что большинство больных попадает под наблюдение врача уже после их исчезновения (или замены следующей — второй — стадией) и картину начальных изменений поведения приходится реконструировать по рассказам родных, ко

торые часто не в состоянии дать о ней ясный отчет. Сопор и кома развиваются далеко не всегда, а лишь при наиболее тяжелых отравлениях. Фаза обратного развития может быть прослежена лишь у больных с более длительным течением психоза, а астения, как уже упоминалось <выше, не обязательна. Приведенное выше краткое описание психоза при остром отравлении атропином показывает, что картина этого психоза вовсе не так однообразна и наряду с общими чертами — быстротой возникновения, помрачением сознания с возбуждением, кратковременностью имеются и различия, которые отчетливо выступают при знакомстве с больными. Приведем несколько иллюстраций.

Больной Я-н Ф. Ф. (Собственное наблюдение), 48 лет. Всегда отличался хорошим здравьем. Алкоголем не злоупотребляет. 6.VI.61 после случайного ушиба пожаловался на боль в боку. Брачо* был назначен атропин. В первый день принял 7 капель внутрь, на следующий день «капать не стал, просто налил немного». Вскоре почувствовал сухость во рту, обратил внимание на то, что лицо стало красным. Заметил, что из висевших на стене оленьих рогов выглядывает какой-то старик, и услышал голос: «Тов. Я-н, Вы скоро умрете», затем голос добавил: «Жаль, что ты в моем отряде не служил, а то был бы ни живой ни мертвый»- Больной решил, что принял недостаточное количество лекарства и долил остальное, -принял, т. е. около 10 мг атропина. После этого состояние его ухудшилось: цвета окружающих предметов стали меняться, преобладал красный цвет; сами предметы пришли в движение, стали переговариваться между собой («кастрюля тарелку хвалит, тарелка — кастрюлю, а чурбанчик говорит детским голосом»). Иногда "разговор касался и личности больного. На крышах соседних домов, в комнате появились какие-то люди; бородатые мужчины в странных ярких халатах, женщины в пестрых юбках», «персидских нарядах». Выходя на балкон видел вокруг лес (больной живет в центре города), артистов в* странных нарядах, разыгрывавших непонятный спектакль. Ощущал запах дыма. Во рту все пересохло, думал, что задохнется, много пил, но плохо-соразмерял движения. Когда под утро хотел выйти из дома, кастрюли, тарелки, загрохотали: «папонька, родной, куда ты уходишь!» Чувствовал, что кто-то хватается за брюки. Все эти переживания не вызвали паники, ни страха, ни удивления, было «просто интересно». Такое состояние длилось всю ночь и первую половину следующего дня (9.VI). 10.VI.61 обратился к диспансеру. Был несколько взволнован и напуган происшедшим, но явлений астении не было. Подробно рассказывал о своих переживаниях. Объективно отмечена только вяловатая реакция зрачков на свет.

Больная Де-я Алла Th лет (собственное наблюдение). Родилась в срок. Перенесла корь, коклюш, скарлатину, несколько раз болела ангиной, в развитии от сверстников не отставала. Живая, охотно играет со сверстниками, предпочитая подвижные игры, помогает дома матери. Настойчива, впечатлительна, отличается хорошей памятью. Из-за косоглазия с 6 лет носит очки, 14.II.62 по назначению врача-окулиста девочке для подбора очков назначили закапывание 1%-ного раствора атропина по 2 капли в каждый глаз 2 раза в день. В ночь на 15.II были повторные рвоты, однако на утро почувствовала себя хорошо и закапывания атропина продолжали. Вечером 15.II, т. е. на второй день применения атропина, че-

ЗП_40 минут после последнего его закапывания девочка начала «заговариваться», назвала брата женским именем, показывая на кровать, спросила, что это такое и, когда мать ей ответила, сказала: «а, это которую нам ^{на день} Р^{0Ж}Д^{еия} подарили* {на самом деле никто кровати не дарил). Что-то искала на полу, ловила в воздухе» стучала по ковру, говорила, что видят маленьких людей — «марсиан»» выкрикивала угрозы в их адрес. Затем перестала узнавать родителей, громко кричала, дралась. Все это время просила пить.

Во 2 часу 16.1 К 62 доставлена в больницу. Бременами узнает мать, просит отвезти ее домой, называет свое имя, возраст, пока к ней обращаются с вопросами сидит спокойно, но предоставленная самой себе лезет-под стол, что-то хватая на полу, стряхивает с рубашки — говорит что по ней ползет что-то черное. Видит около себя паровоз, знакомых детей, угрожает им: «Я вам покажу». Зрачки широкие, реакция на свет отсутствует, сухость кожи и слизистых, пульс 82 в I мин. АД 70/45 мм. рт.ст. Со стороны сердца, легких, органов брюшной полости изменений не обнаружено, общие анализы мочи и крови без особенностей. Под утро девочка уснула (сделано введение глюкозы, приняла 0,02 люминала) спала немногим более часа. По пробуждении спокойна, ориентирована, галлюцинаций нет, о происшедшем говорит неохотно, несколько вяловата, быстро утомляется. Зрачки остаются широкими. В тот же день взята домой матерью.

Больной Я с-в П. А., 63 лет (собственное наблюдение), вахтер.- Наследственность неотягощена, развивался нормально, с 15 лет работал — сначала в его хозяйстве, а затем в колхозе. С 1939 года рабочий промкооперации, с 1962 года — вахтер. В 1928 году вывих правого бедра после падения с лошади, в 1942 году диагностирован туберкулез легких, последние годы не лечился — чувствовал себя хорошо. Женат, имеет 6 взрослых детей. По характеру спокойный, уравновешенный, приветливый, хороший семьянин. Алкоголем не злоупотребляет. 2.1.61 обратился к врачу с жалобами и* на кашель и принял лекарство. Вследствие ошибки работников аптеки больному выдали вместо дионина порошки, содержавшие по 20 мг сернокислого атропина. Принял всего 1 порошок. Примерно, через час почувствовал головокружение, плохо различал лица окружающих «глаза будто пленкой затянуло», во рту пересохло, все время просил пить, наблюдалась рвота. Затем перестал узнавать окружающих, ходил по комнате, стучал кулаком по стенам, по полу, утверждая что он строит, ловил что-то в воздухе. Сам ходить не мог — его поддерживали родственники. Состояние быстро ухудшалось, появилось выраженное двигательное возбуждение, никого не узнавал, стремился куда-то бежать, что-то неразборчиво шептал. Машиной скорой помощи доставлен в больницу. Первые часы возбужден, порывается куда-то бежать, трое взрослых мужчин с трудом удерживают больного. Никого не узнает, пытается что-то схватить в воздухе, на стенах, на полу, на вопросы о фамилии, возрасте отвечает «не знаю», на большинство вопросов не отвечает совсем. Зрачки широкие, на свет не реагируют, язык сухой, обложен, пульс 90 в I мин, АД 160/80 мм. рт.ст., температура — 36,2°, К ночи успокоился, уснул. На утро 3.1. спокоен, полностью ориентирован, охотно беседует, сообщает подробные анамнестические сведения, не обнаруживая заметного снижения памяти. О том, как он себя ел дома и в больнице ничего не помнит. Настроение хорошее* доволен, что все обошлось благополучно, просит не писать жалоб на работников аптеки. рачки остаются расширенными, реакция их на свет вяловата, тремор иост^{Цев} вы¹тянутых^у ру^к* пульс 72 в I мин, АД 140/80. Ограничение подвижности в правом тазобедренном суставе, в легких — рассеянные сухие и ^ихрипы, тоны сердца приглушены. И^{сан} 4.1,61 психически здоровым.

I*

Если у первого больного обильные зрительные, слуховые, а также тактильные и обонятельные галлюцинации не сопровождались расстройствами ориентировки в окружающем и двигательными нарушениями, то у второй больной наблюдалась типичная картина делирия с дезориентировкой, пробуждаемостью (сглаживание психических нарушений при привлечении внимания), яркими зрительными галлюцинациями. Состояние 3-его больного ближе к сумеречному состоянию сознания.

Мы полагаем, что более правильно было бы подразделять острые атропиновые психозы на делирии и сумеречные состояния сознания. Авторы, описывавшие атропиновые психозы, неоднократно пытались отметить черты атропинного делирия, отличающие его от делириозных состояний другой этиологии. К таким признакам относят: более глубокую дезориентировку, почти исключительно зрительный характер галлюцинаций, их однообразие и стереотипность, преобладание чувства тревоги или тоскливости, отсутствие эйфории и профессионального бреда, амнезию на период психоза и сохранение после пробуждения остаточной психопатологической симптоматики или астении. Уже из общего описания атропиновых психозов и наблюдений, приведенных выше, видно, что ни один из этих критериев не может считаться действительно специфичным для атропиновых психозов. Глубина помрачения сознания, характер, содержание и яркость галлюцинаторных образов, эмоциональные нарушения и, наконец, окончание психоза достаточно разнообразны при отравлении атропином. Упомянем еще о картине так называемого «профессионального бреда» (точнее — профессионального делирия), при котором больной считает, что он находится на привычной работе и ведет себя соответствующим образом — портной «шьет», сапожник «чинит обувь» и т. п. Такая картина считается весьма характерной для белой горячки, но в действительности она, во-первых, при белой горячке встречается не часто (по крайней мере, мы за послед*

ние годы наблюдали профессиональный бред лишь в отдельных случаях), во-вторых, может наблюдаться и при других интоксикационных психозах, в частности, при атропинном делирии. Например, из 15 наблюдавшихся нами больных «профессиональный бред» был достаточно отчетливо выражен у 2*. Так, больная Г-ва, по профессии медицинская сестра, считала, что она находится на работе, зашедшего в приемный покой человека приняла за больного, подала врачу лист бумаги со

словами: «доктор, заполняйте историю болезни» (в действительности принимали саму больную). В отделении следовала за врачом, считая, что она участвует в обходе» докладывала о

якобы выполненных ею назначений. Другая больная, заведующая с/ладом, также считала, что она находится на работе, обращалась к мнимым сотрудникам, говорила, что сейчас отпустит им требуемый материал, производила соответствующие движения — что-то отмеряла, отрезала воображаемыми ножницами и т. п. Близкие к этому картины мы наблюдали у 6-летнего мальчика К-, который играл с ребятами в футбол, бил ногой по воображаемому мячу, обращался к соседу (также отсутствующему) с просьбой прокатить его на машине. Б-ная f, 80-летняя женщина считала, что она находится дома, угощала соседок, наливала им чай. Общие как для этих наблюдений, так и для ряда больных с аналогичными состояниями-, описанных в литературе, является то, что они новую, незнакомую для них больничную обстановку принимают за более для них привычную; эта делириозная дезориентировка характерна для самых различных экзогенных психозов, а не специально для белей горячий.

Помимо-делириозных и сумеречных состояний отравление атропином может вызывать и судорожные припадки, сходные с припадками у больных эпилепсией; но они встречаются очень редко.

Острые интоксикационные психозы обычно вызываются приемом больших доз атропина, во много раз превышающих терапевтические дозы, хотя при высокой индивидуальной чувствительности возможно развитие психозов и после приема обычных доз. Однако Следует подчеркнуть, что представ* ление об особой опасности атропина для жизни несколько преувеличено. Одна из наших больных приняла однократно около 100 мг атропина, т. е. дозу более чем в 30 раз превышающую высшую суточную дозу — у нее развилось кратковременное сумеречное состояние, но общее состояние больной оставалось удовлетворительным — отмечалась лишь умеренная тахикардия, мидриаз, сухость кожи и слизистых.

Возраст больных, особенности склада их личности, психическое и соматическое состояние не оказывают заметного влияния на клиническую картину и продолжительность острым атропиновых психозов. Так среди наблюдавшихся нами больных были дети в возрасте 6—12 лет, люди среднего возраста и психически — до 80 лет включительно, психопатические личности, больная с тяжелой реактивной депрессией, хронические алкоголики, соматически больные и, наконец, лица психически и соматически здоровые, случайно отравившиеся атропином. У всех этих больных наблюдалась сходная картина — кратковременный психоз с расстройством сознания, закончившийся выздоровлением. Гакзя же однотипность обнаружива-

ется и при анализе описаний, приводимых в литературе. Та ким образом, острая и массивная интоксикация атропином как бы нивелирует, «снимает» особенности личности, которые при ряде других психозов, в том числе, интоксикационных, сказываются на особенностях их симптоматики. Психозы при длительном употреблении атропина наблюдаются значительно реже, чем острые отравления. Атропин не ведет к привыканию и развитию токсикомании, поэтому при длительном применении речь идет обычно о курсовом лечении, проводимом по поводу того или иного заболевания. Мы нашли лишь одну работу (Маллера и Константиnescу), в которой описано 5 наркоманов, принимавших тузокалмин (комбинация кодеина с настойкой белладонны), у одного из которых развился психоз, продолжавшийся несколько месяцев. Больной был беспокоен, испытывал зрительные и слуховые галлюцинации, высказывал бредовые идеи отравления, под влиянием которых отказывался от еды. После однократного приема 3 флаконов тузокалмина с целью самоубийства (около 3 г кодеина и 45 г настойки белладонны) состояние резко ухудшилось — был дезориентирован, речь бессвязная, нарушения памяти. Психоз продолжался около 3 недель после помещения в больницу. Хотя психоз у этого больного скорее был вызван атропином! (кодеин почти никогда не ведет к психозу), но картина самой наркомании у остальных 4 больных была сходной с морфинизмом и влечение, по-видимому, было обусловлено кодеином. |

Возникновение психоза может быть связано с временным (обычно случайным) увеличением дозы и в этих случаях речь в сущности идет об острых отравлениях, возникших на фоне продолжительного приема обычных доз, и картина, а также течение этих психозов такие же, как и при однократном приеме больших доз. В других случаях психоз развивается во время приема обычных дозировок и может отличаться меньшей выраженностью или даже отсутствием расстройств сознания и двигательного возбуждения, более длительным течением, особенно, если после начала психоза больные продолжают прием атропина. Как и при острых психозах, обычно преобладают зрительные галлюцинации, к которым, однако, может сохраняться критическое отношение. Так, больная описанная Шинко, в течение 10 дней видела при открытых глазах яркие, естественно окрашенные лица людей и головы животных, созерцание которых доставляло ей удовольствие, хотя она понимала, что это — обман зрения. Больная была несколько эйфорична, но в остальном поведение ее оставалось правильным. У других больных помимо зрительных наблюдаются и слуховые и даже обонятельные галлюцинации, к которым при-

соединяются бредовые идеи преследования, воздействия, тревога и страх, но ориентировка остается достаточной.

Больной З ■ а к Д. В. {собственное наблюдение} 32-х лет, находился в Читинской областной психоневрологической больнице с 29 по 31 августа 1960 г. До настоящего заболевания никаких странностей в поведении больного не отмечалось. Работал кочегаром, пользовался уважением товарищей. Неоднократно получал благодарности. Женат, имеет 1-го ребенка, женой живет дружно. Алкоголем не злоупотреблял. С 1952 года страдает хроническим холециститом, никакими другими заболеваниями не болел. Ю VII 1.60 г. поступил в районную больницу в связи с обострением холецистита. С первого дня наряду с холосасом, биомацином, таблетками Бехтерева, вливанием глюкозы начал получать атропин (18 капель 0,1%-ного раствора атропина и ti,C45 exlr. Belladonna? в день). Уже через 2 дня появились головные боли, сердцебиения, стал плохо видеть, испытывал, зрительные галлюцинации, особенно по вечерам — видел советских солдат и немцев, стрелявших друг в друга, окровавленные трупы, сам участвовал в этих сражениях и их. Казалось, что по стенам и по его телу бегают мыши, из-за кроватей, шкафов выглядывают какие-то лица. Считал, что он окружен фашистами, требовал автомат, чтобы перестрелять их. Несмотря на такое состояние больной оставался в больнице и протолжал то же лечение до 22.VII, когда в связи с улучшением соматического состояния лечение было отменено, а больной выписан на работу. Дома по вечерам по-прежнему видел сражения, бегают по полу мыши, цыплят. Не верил жене, убеждавшей его, что все это ему кажется, так как «видел все своими глазами». Несмотря на это, ходил на работу, занимался дома хозяйственными делами. Был направлен в психоневрологическую больницу. При поступлении был ориентирован во времени и в собственной личности, но считал, что его привезли в немецкую комендатуру на расстрел, сопротивлялся помещению в больницу, на полу видел трупы, бегающих цыплят. Речь бессвязна, говорил о немцах, партизанах, взрывах и т.п. {больной во время Отечественной войны вместе с отцом был в партизанском отряде}. Мидриаз, очень вялая реакция зрачков на свет, пульс 1Г0 в I мин, слизистые суховаты, язык обложен белым налетом, кожа обычной окраски, t-ра 36,8°, болезненность в правом подреберье при пальпации. После вливания глюкозы, сердечных и клизмы с хлоралгидратом больной уснул и проспал всю ночь. По пробуждении спокоен, охотно отвечал на вопросы, галлюцинаций не было. На следующий день обнаруживал критику к болезненным переживаниям. Исчезли тахикардия и мидриаз, фотореакции восстановились на 3-й день после поступления. При соматическом обследовании отмечена лишь болезненность в правом подреберье. Анализы мочи и крови — без особенностей. Психические нарушения у этого больного развились несмотря на то, что суточная доза атропина составляла всего около 1-5 мг (максимальная доза суточная — 3 мг). Однако продолжение психоза, несмотря на удовлетворительное соматическое состояние, характерное для отравления атропином расширение зрачков, отсутствие их реакции на свет, тахикардия, сухость слизистых дают достаточно оснований для диагноза интоксикационного (а не соматогенного) психоза. Психоз продолжался 5 дней после отмены лечения и окончился критически, после медикаментозного лечения. Хотя больной отрицал прием каких-либо лекарств после выписки из районной больницы, однако выраженность вегетативных изменений к моменту стационарирования и последующее быстрое их исчезновение

ставляют предполагать, что он принимал атропин и находясь дома.

У этого больного прекращение приема атропина привело к быстрому исчезновению психоза, однако известны случаи,

/

--

когда психозы продолжались несколько нецель после прекращения приема лекарства (случаи Фиклера, Бейкера и Фарли). В последние годы наряду с атропином начали применяться синтетические препараты, отличные от него по химическому строению, но обладающие атропиноподобным действием. Появились и описания психозов, вызываемых этими препаратами. К этим лекарствам относится артан (тригексифенидил), применяемый как средство лечения паркинсонизма (обычные суточные дозы 4—8 мг, максимальная — 36 мг). Однократная передозировка или быстрее увеличение дозы артана ведет к таким же психозам, как и острое отравление атропином. Однако, в отличие от атропина артан при длительном применении вызывает улучшение настроения вплоть до эйфории, увеличение активности и поэтому больные могут принимать его как эйфоризирующее средство, увеличивая дозировку препарата. При этом могут возникать интоксикационные психозы. Болин описал больную, которой по поводу кривошеи (по-видимому, истерической) был назначен артан. Первые месяцы больная принимала назначенную ей врачом дозу — 8 мг в день, но затем — после неприятностей личного характера — увеличила ее до 24—30 мг в день. Появились неясные страхи/раздражительность, идеи отношения, последние 10 дней перед поступлением в больницу перестала встречаться с знакомыми, опасаясь отравления, убийства. Все это время продолжала прием артана. При поступлении в больницу была недо*статочно ориентирована в окружающем» возбуждена, высказывала бредовые иаеи отношения и преследования. Отмечался мидриаз, сухость во рту, атаксия. Постепенно поправилась в течение 2^х недель.

Описание психических нарушений при применении других препаратов с атропиноподобным действием — дитрана, бензгигизина мы приводим в разделе о леихотомиметических средствах.

I

После окончания атропиновых психозов больные в течение некоторого времени обнаруживают повышенную чувствительность к терапевтическим дозам вызвавшего психоз препарата. Так, Бейкер и Фарли дважды вводили больной, поправившейся после затяжного атропинового психоза, один раз 0,65 мг и другой — 1 мг атропина. Каждый раз у больной развивался психоз, сходный по картине с перенесенным и длившийся около суток. Сходные наблюдения приводят Хопкинс и Робине — Джонс (атропиновый психоз), Болин (психоз, вызванный ар-таи"м)- По понятным причинам мы воздерживались от подобных экспериментов, однако у больных, перенесших алкогольный психоз, мы неоднократно отмечали, что прием, даже'однократный, небольших количеств алкоголя почти моментально

SO -I

приводил к возникновению психоза, особенно если перенесенный ими психоз был длительным или повторным, либо, если алкоголь был принят вскоре после окончания психоза, Скопо-ламин сходен по механизму действия с атропином, но в отличие от него оказывает снотворное действие. Область его применения значительно более ограничена, так как >из-за токсичности он сравнительно редко применяется в качестве снотворного — главным образом, при тяжелых состояниях возбуждения в психиатрических больницах. Применение скополлина при паркинсонизме в последнее время также почти оставлено в связи с созданием ряда новых антипаркинсонических средств. В соответствии с этим и психические нарушения при применении скополамина наблюдаются значительно реже, чем при применении атропина. Однако скополамин может вызвать нарушения психики и при введении терапевтических доз — 1 мг. При этом отмечаются обычно зрительные галлюцинации, реже — галлюцинации слуха и осязания, однако двигательное возбуждение обычно отсутствует, больные скорее подавлены, пассивны, хотя может наблюдаться и повышенное настроение. Делириозные состояния обычно кратковременны и исчезают через несколько часов — сутки.

Больной Щ - в А. В., 38 лет «аходясь в областной психоневрологической больнице с 26.11 по 8.12 62 на стационарной судебно-психиатрической экспертизе. С детского возраста страдает судорожными припадками с потерей сознания, припадки редкие — 1 раз в 1—2 года. Ходить и говорить начал поздно» долго заикался. С трудом окончил 7 классов, работает ремонтным рабочим. С 14 лет начал употреблять алкоголь, с 23 лет и почти ежедневно до 1 литра водки в день, наряду с ваткой употребляя суррогаты, синдром похмелья с 25 лет. В 1958 году (34-х лет) перенес белую горячку лечился от алкоголизма, после чего более 2-х лет не пил по средине 1981 года снова употребляет алкоголь до 2—3 раз в неделю. Дома частые скандалы, жена и теща больного также злоупотребляют алкоголем. Во время одного из скандалов в состоянии опьянения удавил топором жену и тещу* привлечен к уголовной ответственности и направлен на экспертизу. В больнице достаточно ориентирован пытается вызвать к себе сочувствие, во всем обвиняет жену и тещу, возбужден, конфликтует с другими и угрожает покончить с собой, если его признают сменяемым. Запас знаний ограничен, галлюцинаций и бредов нет. В ночь на 5.12 62 г. вместе с группой больных пытался избить санитаров, в связи с чем дежурный врач на протяжении 2 часов посланному назначил больному 30,0 10%-ного раствора хлоралгидрата и 0,6 г бромурала, внутрь. 10 гексенала внутримышечно и, наконец, 10 мл 0.1%-ного раствора скополамина подкожно (1 мг). Утром 6.12 больной был раздражен, громко, отказался от пищи и лекарств, говорил, что его уравнивают, подкладывает в пищу «хлорку». Речь была неясной, смазанной, язык сухой, умеренный мидриаз, сухость слизистых, тахикардия. К вечеру стал спокойнее, жаловался на шум в ушах и двоение в глазах, ночью спал спокойно. На следующий день поведение обычное, сказал, что накануне у него «туманилось в голове», испытывал сухость во рту, сильную жажду, «во рту было горло». двоилось в глазах. Более подробных сведений не дал (собственное наблюдение).

Интерес этого наблюдения заключается в том, что обычная доза скополамина, введенная на фоне действия снотворных, вызвала отчетливую интоксикацию и кратковременные психические нарушения {на роль скополамина указывает характерная вегетативная симптоматика}. Возможно, что алкоголизм больного также облегчил возникновение интоксикационного психоза, но психические нарушения при применении стимуляторов ЦНС на фоне действия седативных средств наблюдались « при применении других комбинаций лекарств, о чем будет сказано в последующих главах.

|
Мунди и Целлер описали делириозное состояние после инъекций морфия со сколола мином, продолжавшееся около недели. Интересно, что этой больной повторили инъекцию скополамина Уже после начала психоза.

Диагноз атропиновых психозов обычно не вызывает значительных затруднений. Он основывается не столько на особенностях психопатологической симптоматики — картина атропинового делирия неспецифична — сколько на анамнестических данных, указывающих на возможность отравления атропином (или растением, содержащим атропин), а также на характерной вегетативной симптоматике, — мидриаз, тахикардия, сухость кожи и слизистых. Отметим, что и эта вегетативная симптоматика не является специфичной. В частности, мы у нескольких больных именно на основании характера вегетативных нарушений диагностировали атропиновый психоз и лишь после получения анамнестических сведений убедились, что речь шла об отравлении кофеином.

Механизм действия атропина (и скополамина) достаточно хорошо изучен. Оба они являются холинолитиками или анти* хол.инэргическими средствами, оказывая как периферическое, так и центральное холинолитическое действие, блокируя холинореактивные системы в разных отделах центральной нервной системы, в частности — ретикулярной формации, роли которой при психических нарушениях последние годы придают большее значение. По-видимому, и психозы, вызываемые атропином (и скололом амином), связаны с нарушениями вегетативных центров — блокирование парасимпатической (трофотропной) системы и возникающее вследствие этого преобладание симпатической (эрготропной) системы. Об этом свидетельствует значительное постоянство вегетативных нарушений при атропиновых психозах и параллелизм (хотя и не абсолютный) между появлением и обратным развитием вегетативных и психических изменений. Лечение острых атропиновых психозов состоит в назначении антагонистов атропина — пилокарпина, эзерина, однако в большинстве случаев психоз исчезает и без их примеие-

ия- Промывание желудка, назначение рвотных или слабительных целесообразно только при отравлении дурманом или беленой или после приема атропина внутрь, в последнем слу-_{чае} — если есть возможность сделать промывание в первые минуты, максимум час после приема атропина, т. к. всасывание сто происходит быстро. При нарушениях сердечной дея-_{тельности} показаны сердечные средства (камфора, кофеин). Мы сомневаемся в целесообразности назначения кофеина, т. к. наблюдали психозы, сходные с атропиновыми при отравлении кофеином. Обычно можно ограничиваться назначением сно-гвефийх средств. В ряде учебников и руководств рекомендуется назначение морфия, однако в литературе имеются указания» что морфий является синергистом больших доз атропина, поэтому применение его нельзя считать достаточно обоснованным- В случаях развития комы назначают стимуляторы, а при судорожных припадках — противсудорожные средства.

При затяжных психозах следует прежде всего отменить атропин (скополамин, артан и т. д.)» если соматическое состояние больных не вызывает опасений, достаточно назначить антагонисты атропина, седативные или нейролептические средства, витамины, вливаяя глюкозы, физиологического раствора. Течение и исход этих психозов благоприятны, что делает, по нашему мнению, изл-ишним применение таких средств как электросудорожная терапия, применявшаяся некоторыми зарубежными авторами.

В заключение остановимся на применении атропина для лечения психических заболеваний. Бюсов предложил лечение депрессивных состояний сочетанием резерпина и атропина по следующей методике. Больные получают в течение 4—6—8 дней большие дозы резерпина (4—10 мг в день), а затем, продол* жая прием резерпина, получают также 2—6 мг в день атропина. Добавление атропина извращает обычное действие резер* пина: исчезает сонливость, моторика становится живее, облегчается течение мыслей, улучшается настроение. Эффект появляется обычно в первые дни после назначения атропина. Бюс-сов рекомендует прекращать лечение, если в течение 3 дней (после добавления атропина) изменения в состоянии больных не наступают. По данным автора из 61 больного с эндогенной депрессией у 33 наступило улучшение, сохранявшееся и в Дальнейшем, у 11 больных улучшение носило временный характер, у остальных 17 больных эффекта не было. Такое же Действие отмечается и при сочетании атропина с другими нейролептическими препаратами или с опиумом, с другой стороны Резерпин можно комбинировать не с атропином, а с рядом других препаратов — скополамином, орфенадрином, акинето-^ом, риталином, диэтиламидом лизергиновой кислоты (ДЛК),

Это свидетельствует о том, что речь идет не о специфическом действии комбинация резерпина и атропина, а об изменениях вегетативной регуляции. Изменение настроения может быть достигнуто не только при депрессивной фазе маниакально-депрессивного психоза, но и при расстройствах настроения у больных эпилепсией, при шизофрении с преобладанием депрессии или апатии. Наши собственные наблюдения немногочисленны, но все же мы можем подтвердить, что у части депрессивных больных с помещью лечения резерпином и атропином по методу Бюссона удается в короткие сроки значительно улучшить состояние больных; в то же время мы не отмечали улучшения при комбинации атропина с аминазином или пропазином. Наблюдения, в том числе и наши собственные, в которых прекращение лечения ведет к возобновлению депрессии, подтверждает, что речь идет не о спонтанном улучшении вследствие случайного совпадения окончания депрессивной фазы с лечением, но о терапевтическом действии лекарств. Вместе с тем необходимо отметить, что описанное лечение, как впрочем и лечение большинством антидепрессивных средств, обычно не прекращает депрессивную фазу, а лишь устраняет на период лечения ее психопатологические симптомы — поэтому необходимо назначение поддерживающих доз, которые могут быть отменены лишь после окончания фазы. Ответить на вопрос, сокращает ли лечение резерпином и атропином продолжительность фазы, не представляется возможным, решение этого вопроса, как известно, представляет значительные трудности. Второй метод, применяемый в психиатрии, — это лечение атропиновыми комами, предложенное в США Форрером, Миллером и сотр. Больным вводят внутримышечно от 32 до 200 мг сернокислого атропина. Через 15—20 минут развивается беспокойство, оглушение, изредка тошнота и рвота, для предотвращения которых больным предварительно вводят 50 мг хлорпромазина (аминазина), затем постепенно появляются атаксия, нарушения координации движений, смазанная речь, головокружения, слабость. Нарастает дезориентировка в окружающем, расстройства запоминания, появляются зрительные иллюзии и галлюцинации вплоть до картины выраженного делирия, который однако, как правило, не сопровождается выраженным двигательным возбуждением и быстро сменяется «комой». В состоянии атропиновой комы сохраняются двигательные реакции на болевое раздражение» возможны и спонтанные движения, в том числе координированные, напоминающие движения спящего человека» Комз длится 4—6 часов и заканчивается медленным спонтанным выходом, продолжающимся 30—60 минут, во время выхода наблюдаются, — но только в обратной последовательности,—

аккие же изменения поведения, как и после введения атропи-
ф Я Как и при обычном отравлении атропином, отмечаются сл-
хость кожи и слизистых, расширение зрачков, тахикардия; по-
ь!шение артериального давления обычно незначительно, во
время комы артериальное давление нормализуется.

Процедура повторяется 3—6 раз в неделю, всего вызывают 2Q__^0
атр^пиновых ком.

Для предотвращения мидриаза в конъюнктивальный мешок вводят 1/4%-HVK) эзериновую мазь, губы больных смазывают кольдкремом. Основное осложнение — значительное повышение температуры тела, в этом случае необходимо прерывание комы. Для купирования комы вводят подкожно независимо от дозы атропина и продолжительности комы — 4 мг физостиг-мина, полный выход наступает через 15 минут, быстро снижается и температура, В последующем дают по 2 мг физостиг-мина внутрь каждый час 4 раза — в противном случае кома может развиваться снова. Авторы этой методики считают, что она имеет ряд преимуществ перед инсулиношоковой терапией — большая безопасность и простота методики, большая однородность реакций.

Атропиновые комы применялись для лечения шизофрении, маниакальных и депрессивных состояний и неврозов. Эффект лечения в большей степени зависит от особенностей состояния больных к моменту назначения лечения, чем от диагноза. Лучшие результаты получены у больных с эмоциональной напряженностью, тревогой, а также при усилении психомоторной активно сти с эйфорией и бредовыми идеями, однако хорошие результаты МОГУТ быть получены и у больных с эмоциональной тупостью. Цифры, приводимые в - различных работах заметно отличаются друг от друга. Так, Форрер из 120 больных шизофренией отметич после окончания лечения значительное улучшение всего у 10 больных и частичнге — еще у 6. В то же время Шварц сообщил о значительном улучшении у 19 и частичном — у 23, т. е. всего у 42 из 84 больных шизофренией. Миллер наблюдал значительное улучшение у 50 из 151 больного (также шизофренией). Из 1% больных Голднера (шизофрения и инволюционный психоз) значительно улучшилось состояние 7 и частично — 6 больных. Все авторы подчеркивают, что через 5—6 месяцев п^сле окончания лечения число Больных, состояние котгрых значительно улучшилось, возрастет (по данным Фор рер а с 10 до 17 человек, по данным Швар-^а — с 19 до 40 человек).

Приведенные цифры свидетельствуют, что эффективность екания атропиновьши комами относительно невелика; одяа-
, по утверждению авторов, эффективность атрониновых ком ольных с большой давностью заболевания не меньше, чем

t
}

у свежезаболевших. Это является целесообразным применением этого метода при хронической шизофрении, особенно если другие методы лечения оказались безрезультатными.

При глаукоме, болезнях сердца, печени, язвенной болезни, отите и синусите лечение атропиновыми комами противопоказано.

Метод этот не получил широкого распространения. Кроме работ группы американских исследователей, мы нашли лишь сообщение польских авторов, с успехом применивших его 1 больной шизофренией. Очевидно, представление о чрезвычайной токсичности атропина вызывает опасение у врачей. К тому же увлечение новыми лекарственными средствами — нейрорептиками — число которых непрерывно возрастает, значительно — нам кажется, незаслуженно, — ослабило интерес психиатров к шоковым методам лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухман Х, М- — Сб. трд. Душанбинск. мед. ин-та, 1950, в. V. стр. 355.
2. Гольденберг М. А* — Психические расстройства при острых инфекциях и интоксикациях и учение об экзогенных типах реакций. Харьков, 1941.
3. Дж а г а р о в М. А. — Сов. психоневрол., 1935, № 2, стр. 53.
4. К о р с а к о в С. С. — Курс психиатрии, 1901.
5. Новлянская К. А. — Ж. невропат, психиатр., 1931, № 6. стр. 55,
6. Овчарова П. — Ж. невропат, и психиатр., 1962, т. 62, стр. 519.
7. Пирузян Л. А. — Сб. тр. Бюро гл. судебномед. экспертизы и Каф. судебн, мед, Ереванск. мед.ин-та, 1961, вып. 3, стр. 243.
8. Столяров Г. В. — Ж. невропат* и психиатр*. 1963, т. 63, стр. 762.
9. Шостакович В. В., Голубенко Е. П., Куликова Е. Ф., Погиб-ко Н. И. В кн. Пробл. клинич. и эксперим. невропат, и психиатр. Харьков, 1936, стр. 312*
10. Воспроизведение некоторых симптомов атропинного «психоза» у животных (Сборник статей) Новосибирск, 1957* IL Baker I., Farley I. — Brit. Med. J., 1958, № 5109. p. 1390.
12. Bergmann ^ Therap. Monatshefte, 1902, Jg., 16, S. 107.
13. Bolin R. — J. Nerv. Ment. Dis., 1960, v. 131, p. 256.
14. BiiSbOwH.- Med. exptl., 1962. Bd. 7, Suppl. S. 100. I5.BU880WH, F u h r J - ^ Nervenarete. 1958, J<? 29, p. 268.
16. Bus:>ow H. — Nervenarete, 1959. Jg. 30, p. 36.
17. Bfissow K — Psychiit. Neurol., i960, v. 140, p. 72. *
18. B G s a o w F L J e s s e 1 R, — Med. Exp.. 1960, BH, 2. S. 138,
19. Callaway E. Band R. — Arch. Neurol. Psychiat., 1958, v. 79 № 1. p. 91.
20. C a n e 1 i s M. F a r n e И F. Mc G a v a c k Th.- Amer. J. Med. Sci. 1949, v. 218, p. 635. 21. Carter A. — Brit med. J., 1940, № 4176, p. 664.
22. С о г Ъ о п К. — J. A. M. A., 1949, v. 141, p. 377.
23. D o s h e y L. — J. A. M. A., 1946. v. 162, p. 1031.
24. D o u g l a s D., H o c h P., Psychiat. Quart., 1956, v. 30, p. 204,
25. D i g g a n P. — Brit. Med J., 1937, p. 1. p. 918.
26. F i c k I e r — Dtsch. med. Wschr.. 1910, S. 1033.

27. F o r r e r G. — Amer J. Psychiat., 1951, v, 108, p. 107.
28. F o r r e r G. — X Nerv. Ment. Dis., 1954, v. 120, p. 40.
29. F o r r e r G. — J. Nerv. Ment. Dis., 1956, v. 124, p. 256.
30. Ferrer G., Draper Ch, G r i s e l l J. — J. Nerv. Ment. Dte., 195a v. 117, p. 226.
31. F o r r e r G., M i l l e r J. — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 115, p. 455.
32. G a m b o a M., C a m b l e E. — J. Dis. Children, 1959, v. 97, M 3, p. 342.
33. Garner H., Martinez S. — Illinois Med. J., 1958, v. 114, № 3 p. i224
34. G e l d e r R. — J. Nerv. Ment. Dis., 1956. v. 124, p. 276.
35. Hamilton M., Sclaire A. — Brit. Med. J., 1947, p. U» № 4528, p. 611.
36. H e a t h W. — Brit. Med. J., 1950, № 4679. p. 608.
37. H o f f e r A. — Arch. Neurol., 1954, v. 71, p. 80.
38. H o f i e r A., C a l l b e c k M. — Dis. Nerv. Syst., 1959. v. 20, p. 387»
39. H o p k i n s F., R o b y n s J. — Brit. Med. J., 1937, p. I, p. 663.
40. H m g h e s J., C l a r k J. — J. A. M. A., 1939, v, 112, p. 2500.
41. J e n n i n g s R. — J. Pediatr., 1935, v. 6, p. 657.
42. K e n d a l l B., C o r b i n — J. A. M. A., 1949, v. 141, p. 377.
43. K o w a l e w s k y P. — Allg. Z. PsychiaL, 1880. Bd. 36, S. 431.
44. Listwan J., Whealy N. — Med. J. Austral. 1953, v. 1, p. 581.
45. Mailer O. Constantinescu G, Psychiat, Neurol, med. PsychoL 1958, Jg. 10, S. 53.
46. M a y C — Brit. Med. J. p 1950, p. K p. 202.
47. Meggendorfer H. — Handbuch. d. Geisteskrankh. von O. Bumke Bd. VII, 1928, S. 378.
48. M e t i v i e r V. — Lancet, 1935. v, 2, Kr 22, p. 1232.
49. M i l l e r J. — J. Nerv. Ment. Dis., 1956, v. 124, p. 260.
50. M i l l e r J. — J. Nerv. Ment. Dis., 1956. v. 124, p. 269.
51. M i l l e r J., S c h w a r z H., F o r r e r G., — J. clin. exper. PsychopathoL, 1958, v, 19, p. 312.
52. M i n o r s E. — Brit. Med. J., 1948. v. 2. p. 518,
53. M o i l e r K. — Rauschgifte und Gernssmittel Basel, 195T S. 360\
54. M o r t o n H., D u r h a m N. — J. Pediatr., 1939, v. 14. p. 755.
55. M u n d y L., Z e l l e r W. — Dis. Nerv. Syst., 1958, v. 19, p. 423.
56. O s t f e l d A., M a c h n e X., U n n a K., — J. Pharmacol, exper. Therap4 1960, v. 128, p. 265.
57. P a r i l l i D., — J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1947, v. 10, p. 85.
58. P a r l i l l D. — Lancet, 1957t v. 272. p. 50.
59. P f e i f e r C, Murphee H., J e n n e y E. coll. — Neurology, 1950, v. 9, p. 249.
60. Phillppiu-Muhle — Munch, med. Wschr., 1910, Bd. 57, S. 2473
61. P o h l i s c h K. — M.schr. Psychiat., 1928, Bd. 69, S. 293.
62. P o h l i s c h K., S c a l l y C. — Brit. J. Med., 1936, p. I, p. 3it.
63. S c h w a r r H. — J. Nerv. Ment. Dis., 1956, v, 124, p. 281.
64. S c h i n k o R — Wien. Z. Nervenheilk., 1954, Bd. 10, S. 274.
65. S c h u l l r e F. — Med. Exp. (Basel), 1960, Bd. 2, S. 233.
66. W o l l e r R — Berl. klin. Wschr., 1912, Bd. 49, S. 1887.

Глава 2 ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ БРОМОМ

Бром применяется в медицине с начала второй четверти XIX столетия* Его лечебный эффект, основанный, как показали исследования И. П. Павлова и его учеников, на способно-сти брома усиливать процесс внутреннего торможения, доста-точно хорошо известен.

Однако наряду с терапевтическим эффектом бром может вызывать и разнообразные осложнения — в том числе нерв-ные и психические нарушения. Частота психических наруше* ний, возникающих -вследствие приема бромидов, не может быть установлена, так как число больных, которым назнача* лось это лечение, 'нигде не учитывалось. Имеющиеся цифровые данные относятся лишь к числу больных с психическими нарушениями, обусловленными приемом солей брома или препаратов, содержащих бром (адалин, бромурал и др.)» по от-ношению к общему числу больных, поступивших в психиатрические больницы. По данным американских и австралийских авторов около 3% больных, поступавших в психиатриче-ческие стационары, страдали интоксикационными психозами ишзва-нными бромом (М Левин; Вагнер и Банбери; Ивенс; Виттенбрук). Американские авторы приводят наблюдения над большими группами больных, тогда как европейские авторы отмечают редкость психозов, вызванных бромом. Так, Полиш в 1928 году обнаружил в литературе описание всего 9 случаев «бромовых» психозов, тогда как М. Левин (США) в 1933 году привел наблюдение над 15 больными, которых он наблюдал в течение только одного года. Такая же разница в количестве наблюдений в Америке и Европе отмечается и в литературе последующих лет. Очевидно, это связано с более широким применением и неконтролируемой продажей в США бромидов (в последние годы преимущественно в виде снотворных, основным ингредиентом которых являются различные соединения брома). Несмотря на то, что в СССР случаи

отравления бромом с психическими нарушениями, очевидно, являются редкими (мы не обнаружили в отечественной послевоенной литературе ни одного описания таких психозов), знание клинической картины и лечения психозов, вызванных бромом, необходимо врачу, так как своевременно не распознанные *эти* психозы могут закончиться смертью больного. Острое отравление препаратами брома наблюдается редко и обычно не вызывает тяжелых, опасных для жизни нарушений. Больные после кратковременного периода хорошего самочувствия с облегчением моторики обнаруживают повышенную утомляемость, сонливость, неустойчивость внимания, снижение зрительного и слухового восприятия, болевой и тактильной чувствительности, нарушается восприятие времени и пространства, нарушено запоминание. Речь замедленна, больные с трупом подбирают слова, наблюдаются парафазии. Может нарушаться и артикуляция — речь становится смазанной, неясной. Настроение подавленное, мрачное с элементами раздражительности или безучастное, но может быть и повышенное настроение — эйфория. Со стороны соматического и неврологического статуса отмечаются гиперемия кожи лица и слизистых, слюнотечение, поносы, замедление пульса и дыхания, головные боли, нарушения координации движений, расстройства почерка. В более редких случаях развиваются более тяжелые изменения сознания — сопор, иногда кома. Психотические симптомы в узком смысле этого слова — галлюцинации, бредовые идеи обычно отсутствуют, однако после выхода из бессознательного состояния могут развиваться делириозные состояния и псевдопаралитический синдром. Тайгер описал больную, молодую женщину, у которой после однократного приема большой дозы секундала (снотворное, содержащее бром) развился сопор с повышением температуры, тахикардией, падением артериального давления, мидриазом и вялыми реакциями зрачков на свет. По выходе из сопорозного состояния больная оставалась дезориентированной, испытывала яркие зрительные и слуховые, а также обонятельные галлюцинации, — видела в углу своей палаты человека, одетого во врачебный халат, который курил сигару, запах которой она ощущала, слышала как с ней говорят, осуждают ее. В палате с ней рядом оказалась ее маленькая дочь, но человек, переодевшийся врачом, утащил девочку в соседнюю комнату и там бил ее по голове. Считала, что ее хотят убить, отравить, вообще причинить какое-то зло, медицинская сестра перехватывает ее письма и уничтожает их, испытывала страх. Такое состояние продолжалось 5 дней и закончилось полным выздоровлением.

V

Нарушения вызываемые острым отравлением бромидами обычно кратковременны и заканчиваются выздоровлением, особенно если причина отравления установлена и своевременно приняты лечебные меры. Острые отравления со смертельным исходом не описаны, что, разумеется, не исключает необходимости немедленного лечения. Значительно чаще психические нарушения вызываются длительным приемом бромидов. Продолжительность приема брома, предшествующая появлению признаков интоксикации, может варьировать в весьма широких пределах — от нескольких недель до десяти лет. Та-кие различия зависят как от величины доз, так и. от ряда факторов, повышающих чувствительность к бромиду» которые бу* дут рассмотрены ниже. Если лечение, рассчитанное на несколько недель или даже месяцев, может быть предписано больному врачом, то чрезмерно длительное — на протяжении ряда лет — употребление бромидов, обычно свидетельствует о привыкании, которое чаще развивается у лиц психопатического склада — астеничных, слабовольных, депрессивных. Однако возможен длительный прием бромидов и при упорной бессоннице, хронических головных болях и т. п. лицами, не обнаруживающими выраженных характерологических особенностей. При этом увеличение суточной дозы брома не обязательно, — больные могут на протяжении длительного времени принимать одни и те же дозы бромидов. Это обстоятельство Полиш объясняет изменениями реактивности организма, од-нако сущность этой «измененной реактивности» до настоящего времени остается невыясненной.

В первые дни или недели после начала приема бромидов обычно отмечается улучшение самочувствия и настроения с многоречивостью, подвижностью, оживлением и облегчением воспоминаний, которые в дальнейшем сменяются повышенной утомляемостью, бессонницей, снижением аппетита, забывчивостью и рассеянностью. Эти симптомы обнаруживают нередко значительное сходство с теми, по поводу которых было назначено лечение бромом и поэтому могут расцениваться врачом, как показатель того, что назначенные им дозы недостаточны. Такая ошибка ведет к продолжению лечения и даже к увеличению доз брома, что, в свою очередь, еще больше ухудшает состояние больных. Следует особенно подчеркнуть роль снижения аппетита, так как обезвоживание организма и, особенно, недостаточное поступление хлоридов значительно усиливает токсическое действие брома. Картина хронического отравления бромом, которую обозначают как простую интоксикацию или «простой бромизм» характеризуется рядом психических, неврологических и сомати*

ческих нарушений В психической сфере на первый план выступают вялость, сонливость* затрудненное восприятие окружающего, ухудшение запоминания и ослабление памяти на прошедшее, замедление темпа речи и мышления. Речь становится непоследовательной, аграмматичной, больные с трудом подбирают нужные слова, недостаточно точно ориентируются в окружающем. На фоне вялости первое время отмечается раздражительность, подавленность, реже эйфория, но постепенно эти колебания настроения исчезают, уступая место полной безучастности к происходящему. Если прием брома продолжается, то вялость, апатия, снижение памяти нарастают, больные становятся неопрятными, неряшливыми, мочатся и оправляются под себя, обнаруживают грубую дезориентировку в окружающем.

Многообразны и изменения в неврологическом статусе, вызываемые хроническим отравлением бромом. Появляются неравномерность и вялая реакция зрачков на свет, иногда изменения их конфигурации, диплопия, нарушения аккомодации. Снижаются глоточные и корнеа^{ль}ные рефлексy, кожная чувствительность, речь становится смазанной, дизартричной. Сухожильные и периостальные рефлексy первое время несколько оживлены, но в дальнейшем снижаются и могут полностью исчезнуть. Мышечная сила уменьшается, особенно страдают сложные произвольные движения, тогда как произвольные, автоматизированные движения и действия выполняются лучше. Походка становится шаткой, неуверенной, появляются грубый тремор языка и пальцев рук, дрожащий, не разборчивый почерк, маскообразность лица.

Соматические изменения менее выражены и постоянны. Больные обычно прогрессивно худеют, кожа становится бледной, пульс слабым, нерегулярным с периодически возникающей тахикардией, нередко возникают запоры, катары верхних дыхательных путей, повышение температуры тела, лейкоцитоз. Реже наблюдаются кожные изменения: характерная сыпь, мелкие гнойнички, *acne vulgaris*.

Как видно из приведенного перечисления симптомов картина «простого бромизма» весьма сходна с картиной, наблюдаемой при остром отравлении бромом, с той лишь разницей, что нарушения при бромизме развиваются медленно, исподволь и продолжают нарастать. Наиболее характерным является сочетание вялости, апатии и снижения памяти с дизартрией, атаксией, тремором и падением веса. Гралка описал случай группового хронического отравления солями брома в семье аптекаря, по ошибке употреблявшей вместо поваренной соли бромистый натрий. Тяжелое отравление бромом развилось у 5 взрослых и 3 детей, в том числе у грудного ребенка,

питавшегося только материнским молоком. У всех членов семьи отмечалась повышенная потребность во сне, замедление моторики, смазанная речь, нарушения памяти. Так, хозяйка дома стала неряшливей, ходила неуклюже; небрежно одетой, пошатывалась при ходьбе, говорила медленно, с трудом подбирая слова, не находила нужных слов, быстро забывала, о чем ее спрашивают, речь была дизартричной, при письме руки ее дрожали, строки были неровными, мочилась и оправлялась под себя. Соматических нарушений при обследовании выявить не удалось.. После помещения в больницу все члены семьи постепенно поправились. В тех случаях, где у больных на первый план выступают нарушения памяти, картина заболевания обнаруживает сходство с Корсаковым синдромом, особенно если к нарушениям запоминания и снижению памяти на прошедшее присоединяются обильные конфабляции. Такую картину Курран наблюдал у 5 из 50 наблюдавшихся им больных. После отмены брома описанные нарушения подвергаются обратному развитию и, как правило, заканчиваются выздоровлением. Остается лишь симптоматика заболевания, по поводу которого было назначено лечение бромом. Иногда сохраняются легкие дефекты памяти. Выздоровление происходит постепенно, затягиваясь на недели и месяцы.

На фоне «простого бромизма» могут развиваться разнообразные психопатологические симптомы и синдромы: галлюцинации и иллюзии зрения и слуха, реже — обоняния, осязания и вкуса, психосензорные нарушения, расстройства схемы тела, бредовые идеи, двигательное возбуждение или ступор, депрессия, маниакальное состояние. Возникновение психозов с продуктивной психопатологической симптоматикой обычно связано с увеличением дозы бромидов, однако они могут возникать и после отнятия брома на фоне уменьшения его концентрации в крови. Чаще всего наблюдается картина делирия. Больные дезориентированы в месте и времени, испытывают обильные зрительные галлюцинации как в виде отдельных фигур, так и нередко — в виде целых сцен, сменяющих одна другую. Зрительные галлюцинации часто сочетаются с галлюцинациями слуха, чаще в виде голосов, говорящих вещи, неприятные для больных. Значительно реже отмечаются тактильные, обонятельные и вкусовые галлюцинации. Могут наблюдаться микро- и макropsия, вестибулярные нарушения, — ощущение качания («как на лодке»), вращения, падения с высоты. Бредовые идеи — обычно идеи отношения и преследования — носят отрывочный, несистематизированный характер. Неприятному характеру галлюцинаторных и бредовых переживаний

обычно соответствует и отрицательный характер эмоций: боязливость, страх, иногда доходящий до ужаса. Однако настроение больных может быть и повышенным. Отмечается двигательное возбуждение, степень которого различна, иногда — агрессия по отношению к окружающим. Делирий может развиваться как остро, так и постепенно. Иногда развернутой картине делирия в течение некоторого времени предшествуют психогические галлюцинации. Во время психоза выраженность психических нарушений колеблется, при этом состояние больных обычно ухудшается к ночи. Отметим, что картина делирия при злоупотреблении бромом может развиваться и у больных шизофренией или маниакально-депрессивным психозом. У части больных значительная глубина помрачения сознания — грубая дезориентировка в окружающем, отрывочный бессвязный характер речи и такая же отрывочность болезненных переживаний, хаотичность и бессмысленность двигательного возбуждения дают основание говорить о делириозно-аментивном синдроме. У некоторых больных, несмотря на трудность контакта с ними, удается выявить наряду с симптомами, характерными для делирия, забывчивость, снижение памяти, конфабуляции, затруднение в выполнении простых интеллектуальных операций. При этом соотношение между этими двумя группами симптомов может быть различным. В то время, как у части больных нарушения памяти и интеллекта представляют собой как бы отдельные включения в яркую картину делирия, у других они выступают на первый план и в этих случаях клиническая картина стоит ближе к «простой интоксикации», на фоне которой наблюдаются эпизодические зрительные и слуховые галлюцинации. Соматическая и неврологическая симптоматика у больных с делириозным синдромом сходна с симптоматикой, наблюдаемой при простой интоксикации. Температура нередко повышена, особенно если делирий возникает на фоне катара верхних дыхательных путей или — что наблюдается нередко — осложняется пневмонией, в крови в этих случаях наблюдается лейкоцитоз. При неврологическом обследовании часто паходят грубый тремор рук и языка, шаткость походки, смазанную речь, вялые реакции зрачков на свет и т. д. Однако тяжесть неврологических и соматических изменений далеко не всегда соответствует тяжести психических нарушений — у части больных эти нарушения могут быть выражены незначительно, обнаруживаться в виде изолированных симптомов или даже "отсутствовать. Особенно часто наблюдается такое несоответствие, когда делирий развивается вскоре после начала приема брома и признаки отравления до начала де-

лирия выражены незначительно. Напротив, если делирий развивается у больных, у которых в течение длительного периода имелись признаки бромизма, в том числе неврологические и соматические его симптомы, эти симптомы отчетливо выражены и во время делирия.

Делириозный и делириозно-аментивный синдромы при прекращении приема брома и назначении соответствующего лечения обычно заканчиваются выздоровлением, но, особенно в тех случаях, где причина заболевания распознана не сразу, — возможен и летальный исход. Так, из наблюдавшихся Левиным 34 больных с делирием, вызванным отравлением бромом, умерло 3 больных (8,8%), смертельные исходы наблюдали и другие авторы. Улучшение психического состояния иногда наступает уже через несколько дней, но значительно чаще выход из психотического состояния затягивается и улучшение наступает через 2—3—5 недель и более. Из 50 больных, описанных Куррапом, только 26 выздоровели через месяц после поступления в больницу и еще у 5 к этому сроку состояние заметно улучшилось. Возможно даже дальнейшее нарастание психических нарушений, которые достигают максимума через неделю, иногда и более после прекращения приема бромидов и лишь затем состояние больных начинает улучшаться. В течение длительного времени по миновании психоза может сохраняться астеническое состояние. Резидуальный бред обычно отсутствует. Иногда после исчезновения симптомов нарушенного сознания в течение ряда месяцев наблюдается галлюцинозно-параноидный синдром, однако случаи хронического (на протяжении нескольких лет) течения психозов в литературе не описаны.

Приведем в качестве примера наблюдение Полища, Речь идет о женщине 33 лет, у которой после лечения бромистым калием, назначенного после отнятия морфия, которым больная злоупотребляла, развился тяжелый психоз. В течение первых двух месяцев наблюдались делириозные и онейроидные состояния, сменявшиеся короткими периодами ясного сознания. В последующие 5 месяцев больная была достаточно ориентирована, но испытывала слуховые словесные галлюцинации, а также стоявшие на втором плане галлюцинации зрения и, слуха, высказывала бредовые идеи отношения и преследования, в которых большую роль играли сексуально переживания. Имелась тенденция к известной систематизации бреда. В эмоциональной сфере в первое время преобладало безразличие, затем — частая смена эмоций — растерянности, боязливости, подавленности и эйфории. Психоз длился 7 месяцев и закончился выздоровлением. В пользу этиологической роли брома свидетельствуют неврологическая симптоматика, наб-

людавшаяся в первые недели заболевания (смазанная речь, шаткость походки, парафазии), а также высокое содержание брома в моче через месяц после начала заболевания; через 47 дней от начала психоза в моче больной все еще обнаруживали бром.

Значительно реже, по сравнению с делирием, наблюдаются при интоксикации бромом другие психопатологические синдромы. М. Левин выделил «транзиторную шизофрению», которую он наблюдал у 13 из 74 больных.

Аналогичные картины описывались и другими авторами. У этих больных симптомы простой интоксикации сменяются галлюцинаторно-параноидным синдромом, обнаруживающим сходство с галлюцинаторно-параноидной формой шизофрении. Больные слышат голоса, которые имеют к ним непосредственное отношение, касаются их интимных переживаний, наряду со слуховыми наблюдаются зрительные и обонятельные галлюцинации. Больные подозрительны, замкнуты, неохотно, иногда формально отвечают на вопросы врача, высказывают бредовые идеи отношения, преследования, физического воздействия — считают что за ними следят, на них воздействуют электрическим током и т. п. У некоторых из таких больных галлюцинации отсутствуют. Наблюдаются и такие, считающиеся характерными для шизофрении симптомы, как эхо мыслей, чтение мыслей, своеобразные эмоциональные изменения. Так, больной описанный Узу новым и сотр. проявлял большую заботу о заболевшей кошке и в то же время совершенно равнодушно относился к состоянию здоровья своих родителей, помещенных в больницу (отравление бромом целой семьи, употреблявшей в пищу вместо поваренной соли бромистый натрий).

В пользу лекарственной природы заболевания свидетельствует как связь между началом заболевания и приемом брома, так и улучшение состояния после его отмены. Из 13 больных, описанных М. Левиным, 7 поправились менее чем через 1 месяц после отнятия брома и 3 — через 1—2 месяца. Возможно и более затяжное течение психоза — до 12 месяцев, но во всех описанных в литературе случаях, психоз закончился полным выздоровлением без всяких признаков шизофренического дефекта.

Соматические и неврологические симптомы, а также нарушения памяти у больных с галлюцинаторно-параноидным или параноидным синдромом могут быть выражены незначительно или полностью отсутствовать. У других больных неврологическая симптоматика может сглаживаться в первые недели после поступления в больницу тогда как галлюцинации и бред сохраняются и даже продолжают нарастать, как это было например, в приведенном выше наблюдении Полиша. Наконец,

у некоторых больных галлюцинаторно-параноидный синдром может, как и при делирии, сочетаться с симптомами (неврологическими и психическими) характерными для «простой интоксикации». Так, больная, описанная Мелленгофом, обнаруживала обильные слуховые и тактильные галлюцинации (о ней говорят, в рот попал песок, перерезаны сухожилия) и бредовые идеи преследования и воздействия (врач ее гипнотизирует, за ней следят с помощью спрятанного под койкой электрического аппарата). Наряду с этим отмечалась неточная ориентировка в месте и времени, конфузии, забывчивость (больная не могла запомнить, сколько времени она находится в больнице), слабодушие, а в неврологическом статусе — смазанная речь, парафазии, вяловатая реакция зрачков на свет, снижение коленных рефлексов, дрожание рук и -гипотония мышц нижних конечностей. Больная выздоровела через полтора месяца.

Помимо делирия и галлюцинаторно-параноидного синдрома могут наблюдаться и другие синдромы — депрессия, маниакальное состояние, ступор, затяжной галлюциноз, сходный с алкогольным, эпилептиформные припадки и состояния, сходные с эпилептическими эквивалентами, но подобные наблюдения единичны. Психические нарушения могут возникать не только во время приема брома, но и в связи с внезапным его отнятием — появляются колебания настроения или депрессия, которая может затягиваться на несколько недель. У Шабели-ца, проводившего эксперимент на себе самом, после прекращения приема брома развилось подавленное настроение, бессонница, снижение аппетита, идеи отношения с чувством собственной неполноценности. Прием брома на короткое время купировал это состояние. Полное выздоровление с коррекцией идей отношения наступило лишь через несколько месяцев. Отнятие брома на фоне уже развившегося интоксикационного психоза также может временно ухудшить психическое состояние больных. Однако абстинентный психоз с большим постоянством наблюдается при хроническом отравлении не солями брома, а различными препаратами, содержащими бром.

Диагноз психических нарушений, вызванным отравлением бромом, может быть сравнительно легко поставлен, если известно, что больной принимал большое количество бромидов, в крови обнаруживают высокое содержание брома и установлена связь между улучшением психического состояния и падением содержания брома в крови.

Однако правильная диагностика, а, следовательно, и лечение заболевания может представить значительные трудности. Прежде всего, больной может скрывать факт употребления брома как от окружающих, так и от врача или поступить

Т

в больницу в таком состоянии, что получение анамнестических сведений не представляется возможным. Родственники больного, даже в тех случаях, когда им известно о том, что больной принимал бром, могут не сообщать об этом врачу, считая, что лечение это не могло повлечь за собой серьезных нарушений. Известны случаи, когда больные после выздоровления от психоза продолжали с ведома родных — даже медицинских работников по специальности — или своих лечащих врачей принимать бром и повторно заболевали психически. Что касается определения брома в крови, то оно производится только в тех случаях, когда у врача уже возникло предположение о связи психоза с употреблением брома.

Данные различных авторов о нормальной концентрации брома в крови несколько отличаются друг от друга — от 0,8 мг% (Мера и Кисе) до 5—12 мг% (Макино и сотр.). У больных с психозами, вызванными бромом обычно обнаруживают значительно более высокие концентрации брома — от 50 до 500 мг%, в отдельных случаях находили еще более высокие цифры. Однако постоянное соотношение между тяжестью клинической симптоматики и содержанием брома в крови отсутствует. Барбур и сотр., Ивенс считают, что концентрацией брома менее 100 мг% можно практически пренебречь, при концентрациях 100—200 мг% психические нарушения возникают у лиц пожилого возраста или у лиц, страдающих заболеваниями сердца или почек, а при более высокой концентрации — у большинства больных. Это общее положение неприменимо однако « каждому отдельному случаю. Описаны психозы, связь которых с приемом брома не вызвала сомнений, абзипкавшие при относительно невысокой концентрации брома — 2'2—50 мг% и, наоборот, больные, у -которых при концентрации брома в крови, превышавшей 200 мг% и даже 300 мг%, никаких признаков отравления не было. Таким образом, помимо дозировок и длительности приема существенную роль играют различные факторы, изменяющие чувствительность больных к бром. Психические нарушения у больных пожилого возраста развиваются чаще и при более низком содержании брома в крови по сравнению с людьми молодого возраста. Общий и церебральный артериосклероз, гипертоническая болезнь, заболевания сердца и почек также способствуют более быстрому появлению признаков интоксикации бромом. Играют роль также нарушения питания, особенно обезвоживание организма и авитаминоз. Больные хроническим алкоголизмом, которые, ,с одной стороны, нередко питаются недостаточно, а с другой — склонны принимать большие дозы бромидов мог\т поэтому довольно быстро давать картину отравления. Менее значительную роль играют инфекции, в частности,

инфекционные заболевания центральной нервной системы и другие соматические заболевания. Неврозы, которыми часто страдали лица, у которых развился в дальнейшем интоксикационный психоз, иногда упоминают среди факторов, способствующих возникновению этих психозов. Однако в действительности больные неврозами не обнаруживают повышенной чувствительности к брому, сравнительно же большое число невротиков среди больных с токсическими бромовыми психозами объясняется тем, что лечение бромидами чаще всего назначают именно при неврозах. Так, Вагнер и Банбери не наблюдали токсических симптомов ни у одного из 11 невротиков с высоким содержанием брома в крови, тогда как эти симптомы были налицо у всех 7 больных церебральным артериосклерозом с таким же повышением содержания брома в крови*

Другая группа больных, которым нередко и на длительные периоды назначают бромиды — больные эпилепсией — обнаруживают значительную устойчивость к брому. Несмотря на то, что содержание брома в крови у большинства больных эпилепсией, лечившихся бромидами, превышает 100 мг % а нередко достигает 200—250 мг % и более, у этих больных не развивается интоксикационный делирий, а отмена брома не влияет на выраженность имеющихся у них психических нарушений, в частности, на степень слабоумия. Больные эпилепсией без признаков деменции, получающие бром, не обнаруживают снижения интеллекта в период лечения бромидами. Правда, имеются отдельные сообщения о развитии психических нарушений у больных эпилепсией, лечившихся бромом, но такие случаи очень редки, особенно если учесть большое число эпилептиков, которым назначалось это лечение. Помимо перечисленных заболеваний, по-видимому играет роль и индивидуальная чувствительность к брому, сущность которой до настоящего времени не выяснена.

Таким образом, к развитию картины отравления бромом и бромистых психозов предрасполагают, в первую очередь, органические заболевания мозга. Многие из них сами вызывают психические нарушения сходные с нарушениями, вызываемыми бромидами, что затрудняет дифференциальную диагностику. Кроме предрасполагающего действия органические заболевания ЦНС способствуют и более затяжному лечению бромовых психозов.

Улучшение психического состояния, наступающее после отмены брома обычно сопровождается и падением его содержания в крови. Строгий параллелизм между динамикой клинических симптомов — в первую очередь, психического состояния больных — и степенью падения содержания брома в крови отсутствует. Психические нарушения могут исчезнуть

ЗБ

раньше, чем содержание брома в крови достигнет нормальных цифр, чаще, однако, нормализация содержания брома опережает клиническое выздоровление. У части больных, как упоминалось выше, может наблюдаться затяжное течение психоза, который продолжается несколько месяцев после исчезновения брома из крови или падения его содержания до нормальных цифр.

Говоря об отсутствии параллелизма между содержанием брома в крови и тяжестью клинической симптоматики, следует иметь в виду, что имеет значение - в какой срок после отмены брома производят исследование, так как содержание брома в крови падает тем быстрее, чем выше его исходный уровень.

Определение содержания брома в спинномозговой жидкости большинство исследователей не производило. Существует мнение, что такое определение не имеет преимуществ перед определением содержания брома в крови, так как разница между этими цифрами незначительна. В то же время по Ивенсу соотношение между содержанием брома в крови и ликворе составляет 2,6: 1; по данным Тиллима 3: 1 высказывалось предположение, что разная чувствительность к бром у больных с различными заболеваниями обусловлено изменениями проницаемости гемато-энцефалического барьера. Предположение это, сколько нам известно, не доказано.

Сама клиническая симптоматика бромовых психозов недостаточно специфична и дифференциальный диагноз не может основываться только на данных соматического, неврологического или психопатологического исследования. В литературе можно найти указания на психопатологические особенности, отличающие делирий, вызванный бромом, от делириозных синдромов иной этиологии, прежде всего от алкогольного делирия. К таким симптомам относят дистантный характер галлюцинаций (расположение их на большом расстоянии от больного — на небе, на потолке и т. п.), окраска галлюцинаторных образов в мрачные тона, макро- и микропсии, вестибулярные нарушения. Если эти особенности имеют какое-нибудь значение, то лишь в смысле сопоставления частоты того или другого симптома при делирии, вызванном бромом, и делириозных состояниях иной этиологии. В каждом же отдельном случае эти критерии оказываются ненадежными. Вызванный бромом делирий нередко характеризуется ярко окрашенными галлюцинациями, складывающимися в целые сцены, разыгрывающиеся в непосредственной близости от больного, наблюдается считающийся характерным для белой горячки (но далеко не постоянный при ней) «профессиональный бред». Вестибулярные нарушения, микро- и макропсии, во-первых, часто отсутствуют при делирии, вызванном бромом, во-

рых могут наблюдаться и при других заболеваниях. Несколько большее значение для отграничения от алкогольного делирия имеет затяжной характер делирия при бромовых делириях, но и этот критерий весьма относителен поскольку делирий, вызванный бромом может оканчиваться в несколько дней, а алкогольный — затягиваться на более продолжительные сроки.

Неврологическая симптоматика — атаксия, смазанная речь, отсутствие реакции зрачков на свет — не характерна для алкогольного делирия, но может наблюдаться при других отравлениях — например, барбитуратами. В то же время в случаях, когда неврологическая симптоматика ограничивается тремором, некоторым повышением сухожильных рефлексов и т. п. микросимптомами, может быть затруднено и отграничение от алкогольного делирия. Еще труднее отграничить психоз, вызванный бромом от психических нарушений при соматических заболеваниях и особенно при органических заболеваниях центральной нервной системы. В этих случаях разграничение практически невозможно, если не проведено определение динамики содержания брома в крови, так как вся психопатологическая и неврологическая симптоматика легко может быть отнесена за счет заболевания, по поводу которого было начато лечение бромом и на фоне которого развился интоксикационный (бромовый) психоз. Сказанное относится не только к картинам делирия и делириозно-аментивного синдрома, но еще в большей степени к «простой интоксикации» при которой на первый план выступают «органические» изменения психики — нарушения памяти, и интеллекта — и эмоциональные нарушения.

Еще в конце 70-х годов прошлого столетия было отмечено сходство между картиной отравления бромом и прогрессивным параличом. Это сходство особенно велико, если грубые расстройства памяти, интеллекта, отсутствие критики сочетаются с эйфорией, а в неврологическом статусе отмечается дизартрия и симптом Арджиль-Робертсона. Известный американский психиатр Адольф Майер однажды продемонстрировал на лекции студентам больного с типичной картиной прогрессивного паралича. Этот больной неожиданно и быстро поправился, и тогда выяснилось, что психические нарушения у него были вызваны злоупотреблением бромидом. В настоящее время исследования крови и ликвора, особенно на реакцию Вассермана сравнительно легко позволяют исключить диагноз прогрессивного паралича, однако значительно труднее отграничить псевдопаралитический синдром вызванный отравлением бромом, от псевдопаралитического синдрома при церебральном артериосклерозе, гипертонической болезни

и других органических заболеваниях ЦНС. В литературе описано большое количество больных, которым первоначально ставили диагнозы Корсаковского психоза, энцефалита, артериосклероза мозга, старческого психоза, опухоли мозга и т. д. Лишь дальнейшее течение заболевания — улучшение после прекращения приема брома и лечения вызывало предположение об истинной причине заболевания, которая устанавливается после определения содержания брома в крови. Иногда диагноз заболевания удается выяснить лишь при повторном поступлении больного. В литературе обычно приводят те случаи, в которых причина заболевания была распознана. Остается неизвестным, у какого количества больных правильный диагноз так и не был установлен. Если, например, у больного с гипертонической болезнью развивается психоз, вызванный бромом, который не был распознан при жизни, то — в случае смертельного исхода — данные секции смогут лишь подтвердить наличие гипертонической болезни, за счет которой и будут отнесены наблюдавшаяся в клинике неврологическая и психопатологическая симптоматика. Мы уже упоминали, что бром чаще вызывает психозы у больных с органическими заболеваниями ЦНС. Даже положительная реакция Вассермана не позволяет исключить связи по крайней мере части психических нарушений с приемом брома; известны, правда, редкие случаи комбинации бромизма с сифилисом мозга или прогрессивным параличом. Лечение, направленное на удаление брома из организма, значительно улучшало состояние этих больных, которые, разумеется, требовали в дальнейшем лечения основного заболевания.

Следует иметь в виду, что здоровый человек почти никогда не прибегает к длительному приему брома и что, следовательно, в подавляющем большинстве случаев будет иметь место комбинация двух заболеваний — основного, по поводу которого назначено лечение, и заболевания, вызванного этим лечением. Такое сочетание имеется при большинстве лекарственных психозов, однако врачи нередко забывают о том, что лекарство само способно вызвать психические нарушения и склонны объяснять их как проявление основного заболевания. Упомянем больную, наблюдавшуюся Барбуром и сотр., которой в начале и на высоте токсического психоза, вызванного бромом ставили* диагноз «истерической реакции», «истерического ступора», лишь незадолго до смерти был поставлен правильный диагноз, однако время было упущено и больная погибла.

«Транзиторная шизофрения», или, точнее, галлюцинатор-но-параноидный синдром при отравлении бромом может обнаруживать сходство с шизофренией Против диагноза шизо-

френии говорит как неврологическая симптоматика, так и обычно наблюдающиеся в начальном периоде психоза нарушения ориентировки во времени и месте. Однако при затяжном течении психоза, когда неврологическая симптоматика и расстройства ориентировки сглаживаются и на первый план выступает галлюцинаторно-параноидный синдром, на фоне ясного сознания может возникнуть предположение об экзогенной провокации шизофрении, диагноз, к которому охотно прибегают многие психиатры в случаях, когда причина заболевания не установлена. Гипотеза, что в подобных случаях речь идет о «латентной шизофрении» или о предрасположении к шизофрении, выявившихся под влиянием экзогенного фактора, ничем не подтверждена и опровергается абсолютно благоприятным исходом заболевания.

В механизме действия брома существенную роль играет вытеснение хлора и замещение его бромом. Общая концентрация галоидов в организме остается постоянной, в то же время реадсорбция брома в почечных канальцах происходит быстрее по сравнению с хлором. Поэтому при приеме больших доз брома он накапливается в организме, а количество хлора уменьшается. Этот процесс ускоряется при недостаточном поступлении жидкости и хлора с пищей или при увеличенной потере жидкости (например, при поносах). Считают, что признаки отравления появляются, если 25—30% «всех галоидов» замещено бромом и что когда бром составляет 40% всех галоидов наступает смерть.

Опытами школы И. П. Павлова установлено, что бром усиливает процессы торможения в ЦНС. Менее изучены химические механизмы действия брома на ЦНС. Опыты на животных показали, что бром легко всасывается и проникает в нервную клетку — как в цитоплазму, так и в ядро. Ионы брома снижают способность головного мозга окислять питательные вещества, возможно, бром нарушает также образование ферментов, в которые входит никотиновая кислота.

Механизм возникновения психозов при отравлении бромом, в частности вопрос о том, почему у одних больных наблюдается только простая интоксикация, у других — делирий, у третьих — галлюцинаторно-параноидный синдром и т. д., остается невыясненным.

Лечение отравления бромом сводится (помимо его отнятия) к даче больших количеств жидкости и хлоридов. Количество жидкости должно достигать 4 литров в день, а количество поваренной соли — 4—10—12 г в день, впрочем, некоторые авторы считают, что оптимальная доза хлористого натрия 6—8 г в день и дальнейшее увеличение дозы не повышает эффективности лечения.

Парэнтеральное введение жидкости к

соли не имеет преимуществ перед дачей внутрь. Следует иметь в виду, что лечение может вызвать временное ухудшение в состоянии больных. Это ухудшение, по-видимому, объясняется высвобождением из тканей больших количеств брома, превышающих количество, которое может быть выведено почками. В результате происходит увеличение содержания брома в крови и обострение заболевания. Помимо жидкости и хлористого натрия может быть назначен хлористый аммоний по 5—8 г в день (если нет заболевания почек), ртутные мочегонные, которые затрудняют реадсорбцию брома почечными канальцами, витамины, особенно никотиновая кислота (600—750 мг в день) и витамин В₆ в гипогликемические дозы инсулина. При состояниях возбуждения назначение наркотиков — барбитуратов, хлоралгидрата — нецелесообразно, так как они нередко усиливают возбуждение больных. Полезнее назначать теплые ванны, прохладные укутывания. По наблюдениям некоторых авторов, введение экстракта коры надпочечников, способствующего задержке хлоридов, ускоряет падение содержания брома в крови и соответственно более быстро наступает клиническое улучшение. (Экстракт коры надпочечников вводят внутримышечно по 5 мл в день одновременно с лечением хлористым натрием и дачей жидкости). Описан чрезвычайно быстрый клинический эффект при применении гемодиализа («искусственная почка»), в этих случаях значительное улучшение (и одновременно резкое падение содержания брома в крови и ликворе) происходит уже в первые сутки после начала лечения, в том числе и тогда, когда обычные методы лечения не дают заметного эффекта.

Профилактика отравления бромом сводится к осторожному его назначению с учетом возраста больного, наличия соматических изменений, повышающих чувствительность к бромю, даче достаточного количества пищи, жидкости и солей (количество хлористого натрия должно в 3—5 раз превышать количество бромистого натрия). При ухудшении состояния больных лечение бромом следует немедленно отменить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Русецкий И. И., Галимов И. Х. — Ж- невропат, и психиатр., 1961, т. 61, стр. 1789.
2. Узунов Г., Божинов С, Иоцев М., Георгиев Ив. — Ж: невропат, и психиатр., 1957, т. 57, стр. 1373.
3. A m m a n R. — Z. Neur., 1916, Bd. 34, S. 12.
4. A n g u a l A. — Arch. Neurol., 1943, v. 49. p. 359.
5. Barbour R., Pilkin gton R, Sargent W. — Brit. med. J., 1936, p. 2, p. JC7.
6. B o n d u r a n t C, C a m p b e l l C. — J. A. M. A., 1941, v. 116. p. 100.

- 1, Ks 7075, — Amer. J
7. Bucy P., Weaver Th., CampE.-J.A. M. A., 1941, v. 117, p. 1266.
8. Chakravarty N., Woodbury D., Goodman L. — J. Pharmacol exper. Therap., 1956, v. 116, p. 12.
9. Chatagnon C, Chatagnon P. — Ann. med.-psychol., 1960, v. 118, p. 285.
10. C o p a s D., Kay W., Longman V. — Lancet, 1959, v. p. 703.
11. Costa J., Nenno R., Schreinder G., Berman L. Psychiat., 1957, v. 113, p. 1030.
12. C r o s s W. — Canad. M. J., 1936, v. 35, p. 283.
13. C u r r a n F. — J. Nerv. Ment. Dis., 1938, v. 88, p. 163.
14. C u r r a n F. — J. Nerv. Ment. Dis., 1944, v. 100, p. 142.
15. D e C h e r n e y — Delaware St. Med. J., 1958, v. 30, p. 210.
16. D i e t h e l r n O. — J. Nerv. Ment. Dis., 1930, v. 71, p. 151, p. 278.
17. E l s a s s e r G. — Nervenarzt, 1956, Jg 27, S. 218.
18. E v a n s J. — Med. J. Austral, 1955, v. 1, p. 498.
19. F r u g o n i P., W a l s h M. — Proc. Staff Meet. Mayo clin., 1937, v. 12, p. 125.
- Nervenarzt, 1955, Jg 26, S. 99.
- Klin. Wschr., 1924, № 8, S. 319.
- J. A. M. A., 1939, v. 113, p. 466. Allg. Z. Psychiat., 1908, Bd. 65, S. 366.
- Amer. J. Dis. Children, 1940, c 59, p. 835.
- ~ Dtsch. med. Wschr., 1927, Jg. 53, S. 26. Lancet, 1890, v. 2, p. 816.
20. G e i g e r W.
21. Gralka R.
22. C u n d r y L.
23. H a n k e l n
24. Harris L.
25. H e r z b e r g A.
26. H o l m d e n A.
27. Howe H. ~ N. Y. St. J. Med., 1939, № 1, p. 31.
28. J a c o b C h. — Med. Klin., 1924, № 22, S. 747.
29. Janse de Jonge A. — Zbl. Neur., 1960, v. 157, p. 70.
30. K i t c h i n g E. — Brit. Med. J., 1942, p. 1, p. 754.
31. K r a c k e R., P l a l l W. — J. A. M. A., 1944, v. 125, p. 107.
32. L e v i n M. — Ann. int. med., 1933, v. 7, p. 709.
33. L e v i n M. — Amer. J. Psychiat., 1946, v. 103, p. 229.
34. L e v i n M. — Amer. J. Psychiat., 1948, v. 104, p. 798.
35. L e v i n M. — Amer. J. Psychiat., 1953, v. 110, p. 130.
36. L e v i n M. — Arch. gen. Psychiat., 1960, v. 2, p. 429.
37. L 6 w a l d A. — Psychologische Arbeiten herausgegeben von E. Kraepelin., 1895, Bd. 1, S. 489.
38. M a k i n o K., Yamaguchi A., S a n o K., coll — Psychiat. Neurol. Jap., 1959, v. 61, p. 600.
39. M e r a E., K i s s I. — Nervenarzt, 1959, Bg. 30, S. 262.
40. M e r r i l l J., W e l l e r J. — Ann. Int. Med., 1952, v. 37, p. 186.
41. M i n s k i L., G l i l l e n J. — Brit. Med. J., 1937, p. 2, № 4008, p. 850.
42. M 6 l l e n h o f f F. — Mschr. Psychiat., 1928, Bd. 67, S. 364.
43. O d e l l A. — N. Y. St. J. Med. 1939, v. 39, p. 1398.
44. P e r k i n s H. — Arch. Int. Med., 1950, v. 85, p. 783.
45. P o h l i s c h K. — Mschr. Psychiat., 1928, Bd. 69, S. 293.
46. P o h l i s c h K. — Mschr. Psychiat., 1938, Bd. 99, S. 315.
47. R e y e G., J o f f e J. — Amer. J. Psychiat., 1959, v. 116, p. 166.
48. R e y e G. — Amer. J. Psychiat., 1959, v. 116, p. 546.
49. R o c c h i e l l a S. — Minerva med., 1957, v. 48, № 46, p. 2039.
50. Roggenbau- Zbl. Neur., 1931. Bd. 61, S. 262.

51. Rosenblum I. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1958, v. 122, p. 379.
52. S c h a b e l i t z H. — Z. Neur., 1915, Bd. 28, S. 1.
53. S e s e n b a c h W. — J. A. M. A., 1944, v. 125, p. 769.
54. S h a r p e J. — J. A. M. A., 1934, v. 102, p. 1462.
55. S t 6 h r G. — Arztl. Wschr., 1951, Bd. 6, S. 1097.

44

«

56. T i l l i m S. — Amer. J. Psychiat., 1952, v. 109, p. 196.
57. T r e t h o w a n W., — Med. J. Austral., 1962, v. 1, p. 229, Pawloff Th,
58. Underwood — J. A.M. A., 1939, v. 113, p. 469.
59. WagnerC, BunburyD.-J. A.M. A., 1930, v. 95, p. 1725. €0. W i l l e n b r o o k J.
— Ohio St. Med. J., 1958, v. 54, p. 612.
61. W u t h O. — J. A. M. A., 1927, v. 88, p. 2013.
- «

ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ БАРБИТУРАТАМИ И ДРУГИМИ СНОТВОРНЫМИ СРЕДСТВАМИ

Отнесение производных барбитуровой кислоты (веронала, люминала, мексала, феноторм, барбитал и др.)» #а к другим, рассматриваемым в этой главе препаратам к снотворным средствам не вполне точно. Они применяются также как успокаивающие (седативные), противосудорожные или наркотические средства. Однако населению эти лекарства известны, главным образом, в качестве снотворных и именно их употребление как снотворных чаще всего приводит к отравлению, злоупотреблению и психозам.

Применение этой группы лекарств получило весьма широкое распространение, особенно за рубежом. Так, например, по данным Анхерсена (1957 год) в Норвегии ежегодно потребляется около 5 тонн, в Швеции — около 20 тонн, а в США — свыше 300 тонн только барбитуратов. Это составляет для США более 20 доз на душу населения в год.

Острое отравление барбитуратами чаще всего является результатом попытки к самоубийству. Значительную часть самоубийц составляют психопатические личности. Сравнительно нередки также попытки к самоубийству среди больных эпилепсией во время дисфории. Этому способствует, помимо особенностей характера психопатов или расстройств настроения у эпилептиков, также и то обстоятельство, что эти больные обычно хорошо знакомы с действием барбитуратов, которые принимают вследствие расстройств сна или в качестве противосудорожных средств.

Разумеется, суицидальные попытки могут совершать лица просто неуравновешенные или совершенно здоровые люди в состоянии реактивной депрессии или даже просто в тяжелой ситуации.

Острое отравление барбитуратами обычно ведет к разви-

тию коматозного состояния, тяжесть и длительность которого зависит как от величины принятой дозы, так и от индивидуальной чувствительности к препарату. Развитию комы могут предшествовать состояния оглушения, дезориентировка, беспорядочное двигательное возбуждение, немотивированная агрессия по отношению к окружающим, эйфория или угрюмость, раздражительность. У части больных кома не развивается и нарушения ограничиваются перечисленными симптомами. Психозы в узком смысле этого слова — галлюцинации, бредовые идеи и т. п. — обычно отсутствуют, лишь изредка отмечаются короткие эпизоды, напоминающие делирий, аменцию и даже маниакальное состояние. Мы не останавливаемся на описании самого коматозного состояния и способов борьбы с ним, т. к. эти описания имеются в отечественной литературе (напр., в монографии И. В. Стрельчука. Клиника и лечение наркоманий, Москва, 1956).

Период выхода больных из комы значительно чаще сопровождается психическими нарушениями. Могут наблюдаться состояния расторможенности с повышением настроения, дурашливостью, детскостью или грубость, раздражительность, отсутствие чувства дистанции, иногда — угрюмое настроение с плаксивостью. Эти изменения поведения развиваются на фоне достаточной ориентировки в окружающем (иногда наблюдаются состояния, сходные с истерическим сумеречным состоянием) и могут расцениваться как проявление или обострение психопатических черт характера, свойственных больному до отравления.

Однако через несколько дней нарушения поведения обычно сглаживаются и больные обнаруживают полную или частичную амнезию на этот период. Это свидетельствует о токсическом генезе этих нарушений, хотя особенности характера больных влияют на его поведение в этот период. Описанная картина сходна у больных, принявших различные производные барбитуровой кислоты, хотя наблюдаются и некоторые различия. Так, фанодорм, в отличие от люминала и веронала не «вызывает эйфории как непосредственно перед развитием коматозного состояния, так и после выхода из него. Эти нарушения психики могут быть названы психопатоподобными, хотя Г. Узунов и В. Иванов, описывая сходную картину (повышение настроения с гневливостью, усилением преморбидных особенностей после тяжелого отравления люминалом; выздоровление через 4—5 дней, указаний на наличие или отсутствие амнезии нет), характеризуют ее как маниакальный синдром. Наряду с такими изменениями, в период выхода из коматозного состояния могут развиваться и epileptiformные судорожные припадки или острые психотические состояния,

обычно в виде кратковременного делирия. Значительно реже наблюдаются затяжные психозы — как например, у больной, описанной Гайнрихом. У этой больной, принявший с целью самоубийства большую дозу фанодорма, после комы, длившейся несколько дней, развился психоз, характеризовавшийся дезориентировкой в окружающем, ложными узнаваниями, двигательным возбуждением с гримасничанием, отрывочными бредовыми идеями. Психоз продолжался около 3-х месяцев и закончился полным выздоровлением. Возможно, что атрофи-ческие изменения в головном мозгу, обнаруженные на пневмо-энцефалограмме этой больной, способствовали затяжному течению психоза.

Вик и сотр. нашли, что смена психопатологических синдромов, развивающихся после выхода больного из коматозного состояния происходит в определенной последовательности. Сначала развивается синдром нарушения сознания с беспорядочным возбуждением, дезориентировкой, расстройством внимания и мышления. Затем возбуждение стихает, сознание проясняется и на первый план выступают расстройства памяти — амнестический синдром, который, в свою очередь, сменяется эмоционально-волевыми -нарушениями (раздражительность, плаксивость, быстрые смены настроения, снижение волевой активности), и, наконец, выздоровлением. При этом происходит не столько трансформация синдромов, сколько выявление изменений, прежде маскировавшихся более тяжелыми изменениями. Так, в период расстройства сознания память нарушена более грубо, чем в последующий — амнестический — период, но расстройство сознания, возбуждение, во-первых, делают нарушения памяти менее заметными, во-вторых, затрудняют исследование памяти. То же относится и к эмоционально-волевым нарушениям, которые не появляются или усиливаются, а лишь становятся более заметными, когда сглаживаются расстройства памяти. Тяжесть психических нарушений, быстрота, с которой происходит их обратное развитие, совпадали с динамикой падения содержания барбитуратов в крови. Однако не удается установить общего для всех больных соответствия между абсолютными цифрами содержания в крови барбитуратов и характером психических нарушений — такая корреляция имеется лишь для каждого больного в отдельности, то есть, наиболее -высокие цифры содержания в крови барбитуратов (различные у разных больных) соответствуют и наиболее тяжелым нарушениям психики, а быстрота их падения — быстроте, с которой наступает улучшение.

Психозы и судорожные припадки после выхода больных из комы наблюдаются довольно редко. В последние -годы описа-

ны такие же психозы у больных, которым для купирования комы вводили мегимид (аналептическое средство). Трудно сказать, ведет ли применение мегимида к учащению припадков и психозов, но, например, Кьер-Ларсен наблюдал делириозные состояния у 15 и припадки — у 16 из 50 больных, получавших мегимид после отравления барбитуратами, т. е. значительно чаще, чем до введения в практику мегимида. Чаще развиваются малые припадки, реже генерализованные судорожные припадки, которые могут повторяться, максимальное количество генерализованных припадков, по Кьер-Ларсену — 8. Психозы могут развиваться как вслед за припадками, так и независимо от них. Обычно развивается типичное делириозное состояние: дезориентировка во времени и месте при достаточной ориентировке в собственной личности, обильные яркие зрительные галлюцинации, иногда в виде сложных сцен (так, одна больная видела врачей, одетых в яркие охотничьи костюмы и скачущих на лошадях, своего сына, привязанного к дереву и т. п.), менее обильные и постоянные галлюцинации слуха, в т. ч. и словесные, бессонница, двигательное беспокойство. В эмоциональной сфере преобладают страх и тревога, реже — эйфория. По миновании психоза воспоминание о болезненных переживаниях сохраняется, но нередко больные вспоминают происшедшее, как яркий и необычный сон. Помимо делирия могут наблюдаться и состояния беспорядочного двигательного возбуждения с последующей амнезией.

Эти психозы могут возникать как непосредственно после пробуждения, так и через 1—4 дня. Они чаще развиваются у больных, длительно злоупотреблявших барбитуратами, либо после тяжелой интоксикации с длительным бессознательным состоянием, длятся обычно недолго — от нескольких часов до нескольких дней и заканчиваются полным выздоровлением. В литературе нет единого мнения по вопросу о том, являются ли они результатом действия мегимида или речь идет об абстинентных психозах (см. ниже). В отличие от абстинентных психозов, делирий или припадки у больных, выводившихся из коматозного состояния мегимидом могут начинаться при высоком содержании барбитуратов в крови и не обнаруживают постоянной зависимости от скорости их выведения. С другой стороны, начало их через несколько дней после прекращения инъекций мегимида заставляет усомниться в его галлюциногенном действии. Возможно, что имеет значение не сам мегимид, а наступающее при его применении неполное пробуждение больных. В пользу этого предположения говорит тот факт, что психические нарушения наблюдаются только у больных, которым мегимид вводили на фоне тяжелой интоксикации снотворными (правда, именно в этих случаях вводят наиболь-

шие дозы метимида). К сожалению, нам не удалось найти описания состояния больных в интервале между выходом из комы и началом психоза.

Говоря о полном выздоровлении, наступающем после острого отравления барбитуратами (исключая случаи со смертельным исходом), следует иметь в виду, что больные, принявшие барбитураты с целью самоубийства в состоянии депрессии остаются депрессивными и после исчезновения симптомов отравления. Иногда создается даже впечатление усиления депрессии, как у одной *из наблюдавшихся нами больных, совершившей суицидальную попытку в состоянии реактивной депрессии. Для окружающих и родных эта попытка явилась неожиданностью, т. к. больная скрывала свои переживания, но после выхода из комы она в течение ряда дней была заторможенной, часто плакала, отвечала неохотно, тихим голосом, на лице постоянное выражение печали. Трудно сказать действительно ли в подобных случаях депрессия усиливается или становятся более заметными внешние ее проявления, которые больным нет более необходимости скрывать. Во всяком случае, повторные попытки к самоубийству в этом состоянии наблюдаются очень редко, что говорит против предположения об углублении депрессии.

Длительное злоупотребление барбитуратами значительно чаще, чем острое отравление, ведет к развитию психических нарушений. Следует заметить, что продолжительный прием барбитуратов в терапевтических дозах (обычно на ночь, по поводу упорной бессонницы) может не вызывать вредных последствий. Основную опасность представляет привыкание к барбитуратам, ведущее сначала к увеличению доз, а затем к приему их не только в вечерние часы для борьбы с бессонницей, но и в дневное время — для устранения неприятных эмоций. При этом может происходить своеобразное изменение характера действия барбитуратов — они вызывают вместо обычного седативного- действия состояния эйфории, что, в свою очередь, облегчает дальнейшее развитие наркомании. Привыкание к барбитуратам чаще наблюдается у психопатических личностей, а также у лиц, до знакомства с барбитуратами злоупотреблявших другими наркотиками, в частности, у алкоголиков, морфинистов, которые принимают барбитураты для усиления действия алкоголя или морфия либо для купирования явлений абстиненции. В то же время у больных шизофренией, маниакально-депрессивным психозом, эпилепсией развитие влечения к снотворным встречается редко.

Динамика веронализма, люминализма и т. п. существенно не отличается от динамики других наркоманий. Вслед за увеличением доз (более медленным при злоупотреблении ве-

роналом или люминалом, более быстрым — при злоупотреблении фанодормом) и периодом повышенной выносливости, развивается повышенная чувствительность к препарату.

Важно отметить, что повышение выносливости к барбитуратам является относительным и величина смертельной дозы обычно не меняется (в отличие, например, от морфинизма, при котором больные могут легко переносить дозы, намного превышающие смертельную дозу для здорового человека). Поэтому опасность тяжелого отравления возрастает с увеличением дозы барбитуратов и у наркоманов.

Клиническая картина наркомании обнаруживает значительное сходство как с алкоголизмом, так и, пожалуй еще больше, — с картиной бромизма. Больные, злоупотребляющие барбитуратами, эйфоричны, иногда сексуально расторможены, но вместе с тем раздражительны, склонны к резким, порой беспричинным, колебаниям настроения. Могут также наблюдаться боязливость, подавленное настроение, слезливость или злобность, угрюмость. На фоне подавленного настроения могут возникать идеи самообвинения и попытки к самоубийству. Память больных, особенно запоминание недавних событий, снижается, они начинают хуже соображать, с трудом выполняют интеллектуальные операции, темп мышления и речи часто замедлен, внимание неустойчиво. Нередко изменяется и внешний вид больных, которые становятся неряшливыми, неопрятными: не умываются, не причесываются и т. -п. Ночной сон нередко нарушен, в то время как днем больные могут быть сонливыми. Критика к своему состоянию обычно недостаточна.

Как на отличия от хронического алкоголизма указывают на отсутствие юмора, склонности к шуткам, сентиментальности, а также идей ревности, столь характерных, хотя и необязательных для алкоголиков.

Известное разнообразие клинической картины при хронической интоксикации барбитуратами, особенно изменений эмоциональности объясняется тем, что наряду с симптомами непосредственно вызванными отравлением происходит и обострение черт характера, свойственных больным до начала злоупотребления.

Роль характера не следует, однако, переоценивать. Резни-коф приводит описание больного, который всегда был образцовым семьянином, заботливым и внимательным мужем, но как-то, вернувшись домой, вместо обычного приветствия уда-|рил жену по Л'Ицу. При обследовании выяснилось, что причиной такого поведения было отравление лекарством. Может быть в этом поступке проявились особенности его личности — замечает Резникоф — но он успешно скрывал их долгое время 4*

■

(

В обычных условиях повышение доз, особенно веронала и люминала, происходит медленно (быстрое повышение дозировок сразу же ведет к токсическим явлениям) и признаки отравления появляются спустя ряд месяцев или лет. Однако в эксперименте, проведенном Исбеллом и сотр. на морфинистах, в течение длительного времени воздерживавшихся от приема морфия, показано, что быстрое наращивание доз барбитуратов может уже через Р/г—4 месяца вызывать психические и неврологические изменения, характерные для тяжелого хронического отравления. Больные, несмотря на резко выраженную интоксикацию, стремились получить дополнительную дозу барбитуратов. В клинических условиях, в которых проводился опыт, им это, естественно, не удавалось, но вполне вероятно, что вне больниц такое стремление, легко реализуемое, может приводить к смертельным отравлениям.

Опыт, накопленный при лечении нервно-психических и соматических заболеваний длительным сном, показывает, что при достаточно высокой дозировке снотворных средств психические нарушения могут развиваться уже через 1—2 недели после их назначения. При этом наблюдаются состояния эйфории, подавленное настроение, оглушение, забывчивость с последующим выпадением из памяти части событий, иногда делириозные или онейроидные состояния, деперсонализация, детскость поведения, а в неврологическом статусе — атаксия, смазанная речь. После прекращения лечения, особенно, если прием снотворных прекращается сразу, могут развиваться как генерализованные судорожные припадки, так и делириозные синдромы. Все эти изменения весьма сходны с нарушениями психики, которые наблюдаются у лиц, длительно злоупотребляющих снотворными. В неврологическом статусе с наибольшим постоянством отмечаются дрожание рук (реже комбинирующееся с подергиваниями лицевых мышц), шаткая походка с положительным симптомом Ромберга, смазанная речь, удвоение слогов, пропуски букв и слогов, скандирование, расстройства почерка, нистагм, отсутствие брюшных рефлексов. Могут также наблюдаться гипотония мышц, парестезии, вазомоторные нарушения, снижение сухожильных рефлексов, миоз или мид-риаз, последний обычно в сочетании с вялой реакцией зрачков на свет.

Менее постоянны изменения со стороны соматического состояния. Аппетит и вес тела нередко снижаются, но могут и оставаться в пределах нормы. Артериальное давление, частота пульса, температура тела чаще не изменяются, нет также выраженных изменений со стороны сердца, легких, органов брюшной полости, данных обычных лабораторных исследований мочи и крови.

При выраженном снижении памяти и интеллекта, эйфории, неярости и отсутствии критики к своему состоянию, дизартрии клиническая картина наркомании может обнаруживать значительное сходство с картиной прогрессивного паралича.

Известен случай, когда немецкий врач во время 1-й мировой войны принимал большие дозы веронала, умышленно вызвал у себя тяжелое отравление, был признан больным прогрессивным параличом и добился таким образом увольнения из армии. Когда впоследствии против него было возбуждено судебное дело, он снова таким же способом вызвал у себя картину заболевания и был обследован несколькими крупными психиатрами, которые подтвердили диагноз прогрессивного паралича и признали¹ его неизлечимым. Когда возник вопрос о наложении опеки, больной сообщил, что он злоупотреблял вероналом — в этот период никаких психических и неврологических изменений у него не было.

На фоне описанных психических и неврологических нарушений могут возникать эпизодические состояния оглушения разной тяжести, состояния, сходные с алкогольным опьянением, сумеречные состояния сознания, судорожные припадки и различные психозы. Чаще всего такие изменения в состоянии больных связаны либо со значительным увеличением обычной дозы барбитуратов, либо с присоединением добавочных вредностей (инфекционного заболевания, оперативного вмешательства, приема больших доз алкоголя и др.). Картина и динамика психических нарушений в этих случаях может быть такой же, как при острых отравлениях барбитуратами. Фактически у этих больных действительно речь идет об остром отравлении, но только возникшем на фоне длительного злоупотребления теми же лекарствами.

Приведем в качестве примера описание одного из таких больных.

Больной Е-в Г. Н. 55 лет, по профессии врач, находился в психиатрической больнице с 25.1 по 6.11. 1962 года. На протяжении ряда лет злоупотреблял алкоголем, а последние пять лет принимает большие количества различных лекарств, преимущественно снотворных. На окружающих производил впечатление всегда нетрезвого человека, спал много и крепко. Дома всегда старались следить за тем, чтобы больной не принимал снотворных, на курорте, где он работал врачом, было дано специальное распоряжение не выдавать лекарств из аптеки, но несмотря на эти меры, все же ухитрялся добывать лекарства. Трижды увольняли с работы, но затем вновь восстанавливали. С начала декабря употреблял снотворные ежедневно, в каких дозах установить не удается. 23.1.62 г. по-видимому, оставшись без лекарства, ворвался в аптеку, стал без разбора хватать приготовленные для выдачи лекарства и прежде, чем его успели остановить, принял, по словам аптекаря, «несколько горстей». Какие именно лекарства и сколько успел принять больной неизвестно, но принял в числе других и значительное

53

количество снотворных. Домой пришел с трудом, шатался, речь была невнятной, заплетающейся. Сразу уснул, во сне что-то неразборчиво бормотал, несколько раз обмочился. На следующий день — 24.1 — проснулся только в 16 час. речь была бессвязной, не узнавал родных. Несмотря на такое состояние снова принял снотворные, вероятно, бромурал, несколько пустых оберток от которого нашли у него в кармане. После этого впал в бессознательное состояние — «лежал в постели как мертвый», не реагировал на вопросы, иногда издавал нечленораздельные звуки, изо рта текла слюна, мочился под себя, по дороге в больницу отмечалась рвота. В приемном покое что-то неразборчиво бормотал, речь была смазанной, при попытке посадить его — падал навзничь. Тоны сердца приглушены, пульс ослабленного наполнения 60 в мин, губы сухие, язык покрыт белым налетом, температура 36,0, зрачки расширены, реакция на свет отсутствует. В течение ночи больной был беспокоен, что-то бормотал, сбрасывал одежду, постельное белье, вставал с койки, ползал по полу, что-то искал. На следующий день начал отвечать на вопросы, но был дезориентирован — то говорил, что он на курорте, среди отдыхающих, то в железнодорожной больнице, то в родильном доме. На все вопросы касающиеся дат отвечал: «1907 год» (год рождения больного) или просто «седьмой год». Делает видимые усилия, чтобы ответить верно, говорит медленно, после пауз, речь смазанная. Легко плачет, когда ему указывают на ошибки. Галлюцинаций и бредовых идей выявить не удается. Неврологически — шаткость походки, высокие сухожильные рефлексy, тремор рук, реакции зрачков на свет восстановились. Вечером снова наблюдалось состояние беспорядочного двигательного беспокойства в пределах постели, но уже с 27.1 спокоен, знает, что он в больнице, узнает лечащего врача, утверждает, что чувствует себя «великолепно», но легко плачет. На протяжении 2-х дней испытывал зрительные галлюцинации — видел свою жену, дочь, разговаривал с ними «на общие темы о дочери». Говорил, что к нему приходили в гости сотрудники курорта, что жена его с бригадой женщин белила отделение. Категорически отвергает мысль, что ему это показалось, выражает бурное возмущение, когда по вопросам врача догадывается, что у него хотят выявить обманы восприятия. К 30.1 расстройства речи и походки, нарушения памяти на прошлое и запоминания сгладились, настроение ровное. О своем поведении в предшествующие дни ничего не рассказывает, ссылаясь на забывание. Отрицает злоупотребление-лекарствами, утверждая, что принимает их «только по соматическим показаниям и в предписанных фармакопеей дозах». Выписан без признаков психического заболевания. В соматическом статусе к моменту выписки отмечались эмфизема легких, хронический бронхит, аортокардиосклероз, неврологически — отсутствие брюшных рефлексов, вялые рефлексy с ахилловых сухожилий, легкая дизартрия. Катамне-стических сведений нет. (Собственное наблюдение). *

Нервные и психические нарушения обратимы и после прекращения приема барбитуратов сглаживаются в течение нескольких дней или недель, реже — нескольких месяцев, при этом соматические нарушения обычно исчезают быстрее, чем психические.

Отнятие барбитуратов, особенно быстрое, ведет к тяжелой абстиненции, которая, однако, развивается только в тех случаях, когда больные принимали большие дозы барбитуратов и имелась налицо картина выраженной интоксикации. В первые 12—16 часов после отнятия состояние и самочувствие больных начинает улучшаться, но вслед за этим временным улучшением развивается тревога, страхи, бессонница, тремор

рук, судорожные подергивания мышц лица и конечностей, повышение сухожильных рефлексов, резкая слабость, боли в животе, тошноты, рвоты, быстрое падение веса, падение систолического и повышение диастолического давления, гипергликемия и гиперазотемия, сгущение крови.

Состояние больных быстро ухудшается и может быть настолько тяжелым и опасным для жизни, что приходится возобновлять дачу барбитуратов. Часто после отнятия барбитуратов наблюдаются судорожные припадки и психозы (так как картина и течение абстинентных психозов и психозов,

развивающихся на фоне злоупотребления, обнаруживают значительное сходство, мы, во избежание повторений, приведем общее их описание).

Абстиненция может затягиваться на длительные сроки, полное выздоровление наступает через 2 месяца и более. Интересно, что Фрейзер и сотр., заменяя барбитураты алкоголем, не смогли предотвратить развития абстиненции, хотя она была более легкой, чем у больных, которые после прекращения приема барбитуратов не получали алкоголя.

Судорожные припадки, сходные по картине с генерализованными судорожными припадками при эпилепсии, значительно чаще развиваются в период абстиненции, чем во время хронического злоупотребления.

Высказывавшаяся в литературе точка зрения, что припадки возникают только в период абстиненции, не подтверждается клиническими наблюдениями, но все же отнятие барбитуратов ведет к возникновению припадков у

большинства больных, тогда как у больных, продолжающих злоупотребление, такие припадки наблюдаются редко. Число припадков обычно невелико — 1—

3, редко больше. После припадков могут наблюдаться состояния неясного сознания с беспорядочным двигательным возбуждением, но после-

припадочный сон, как правило, не наступает. В интервалах между припадками могут наблюдаться клонические судороги, не сопровождающиеся потерей сознания. Калиновски отмечает, что судорожные припадки

возникают только после прекращения приема таких препаратов, которые обладают про-тивосудорожным действием, тогда как у морфинистов, опио-манов несмотря на тяжесть абстиненции, судорожные припадки не

развиваются. Сроки появления припадков обычно совпадают со сроком резкого падения содержания барбитуратов в организме, в частности, для барбитала — на 4—5-й день после отнятия. То же самое наблюдается у

алкоголиков, у которых судорожные припадки появляются в 1—2-й день абстиненции, то есть опять-таки в период наибольшего падения концентрации

алкоголя. Калиновски высказывает предположение, что вслед за повышением судорожного порога, вызванно-

?

го приемом барбитуратов, происходит его падение, что и ведет к развитию припадка. Такая динамика, была прослежена в отношении влияния барбитуратов на припадки, вызываемые электрошоком. Остается неясным, каким образом возникают судорожные припадки у больных, продолжающих прием больших доз барбитуратов.

Психозы. Как при хроническом употреблении барбитуратов, так и после их отнятия, чаще всего возникают картины делирия, весьма сходного как с белой горячкой алкоголиков, так и с другими интоксикационными делириями. Многократные попытки выделить признаки, специфичные для делирия, вызванного барбитуратами, не дали положительных результатов; такие отличия, как несколько большая частота слуховых и тактильных галлюцинаций, редкость «профессионального бреда», отсутствие эйфории и преобладание боязливости и страха, весьма относительно, выявляются лишь при сопоставлении ^больших групп больных и не могут служить для целей дифференциальной диагностики в каждом отдельном случае. Большинство авторов, изучавших этот вопрос, приходит к выводу, что особенности делириозных состояний, вызванные барбитуратами, «не выходят за пределы вариантов белой горячки» (Полиш) и что установление этиологии делирия на основании анализа психопатологической симптоматики невозможно. Если во время делирия сохраняются нистагм, атаксия, смазанная речь, то эти — уже не психопатологические, а неврологические — симптомы говорят против диагноза белой горячки, но не дают возможности отличить делирий, вызванный барбитуратами от делирия, вызванного другими отравлениями, — например, бромом. Однако во время психозов неврологическая симптоматика, характерная для хронической интоксикации, может исчезать, только тремор сохраняется и во время психоза с значительным постоянством, но он является и наименее характерным неврологическим симптомом. При абстинентных психозах делирий обычно развивается через 3—7 дней после прекращения приема барбитуратов. Хотя у многих больных с явлениями абстиненции наблюдаются как судорожные припадки, так и делирий, однако сколько-нибудь постоянной зависимости между ними установить не удалось. У части больных развиваются только судорожные припадки или только делириозные состояния. При их сочетании припадки чаще предшествуют делирию, но могут наблюдаться также на высоте, или к концу психотического состояния. Возникновению делирия, как правило, предшествует бессонница, продолжающаяся 24—48 часов. При хроническом злоупотреблении делирию может в течение недель и даже месяцев предшествовать учащение состояний оглушения с двига-

тельным возбуждением, иногда — ночное беспокойство, но делирий может развиваться и без этих продромальных явлений.

Продолжительность делирия различна — от 3—4 дней до 2 месяцев, в большинстве случаев около 2-х недель. Выход чаще постепенный, реже критический.

В то время как началу делирия часто предшествует бессонница, (улучшение психического состояния обычно совпадает с нормализацией сна, однако выздоровление после критического сна наблюдается в единичных случаях. По миновании делирия может наблюдаться остаточный бред, а также переход делирия в галлюциноз. Развитие по окончании делирия Корсаковского синдрома по данным большинства авторов не наблюдалось. Мы нашли только 1 случай, описанный й'зуно-вым и Ивановым (интоксикация люминалом во время лечения длительным сном), в котором после делирия «вскоре развился Корсаковский синдром». О динамике синдрома сведений нет, но, по-видимому, он быстро исчез, так как уже через несколько дней авторы упоминают только о возбуждении и параноидных переживаниях, а еще через неделю больной был выписан. Если делирий развивается во время абстиненции, то после его окончания симптомы абстиненции исчезают, хотя, как упоминалось выше, абстиненция у больных без психоза может продолжаться до 2 месяцев.

Интересно отметить, что у психически больных, в том числе и больных шизофренией, длительно принимавших большие дозы барбитуратов, после их отнятия 'развиваются судорожные припадки и яркие картины делирия, не отличающиеся от делирия, развивающегося у психически здоровых людей или психопатов.

Помимо обычной картины делирия может наблюдаться и более глубокое помрачение сознания, с беспорядочным двигательным возбуждением, отрывочной бессвязной речью, последующей амнезией.

Боль ной М-в Д. А. 28 лет, бурильщик, находился в психиатрической вольнице с 6.IV—59 г. по 26.1. 60 г. В течение ряда лет злоупотребляет алкоголем, в II—111.59 г. лечился по поводу алкогольного психоза (белая горячка), выписан 28.III, но уже по дороге домой запил снова, был арестован за хулиганство и доставлен в тюрьму, а оттуда в связи с неправильным поведением — в больницу. В течение 6 дней был растерян, пуглив, испытывал галлюцинации зрения и слуха, затем периодические слуховые галлюцинации. В августе 1959 г. галлюцинации исчезли, поведение было правильным, оставался в больнице в связи с назначением принудительного лечения.

3.1.60 г. больной похитил из аптечного шкафа неизвестное количество люминала и принял несколько таблеток. Наблюдалась рвота, состояние близкое к алкогольному опьянению. Переведен в наблюдательную палату» где много спал, а по пробуждении был эйфоричен, беспричинно смеялся, иногда говорил, что потолок в палате колышется. Через 6 дней (9.1) пере-

5Т

стал отвечать на вопросы, стал беспокойным, пытался куда-то бежать, временами неподвижно сидел, глядя в одну точку В этот же день при очистительной клизме обнаружены обломки таблеток люминала в области айиь'а. по-видимому, больной прятал их там и в течение всего этого времени продолжал прием люминала. Еще 3 дня больной -был дезориентирован в окружающем, почти не отвечал на вопросы, отказывался от еды, оказывал активное сопротивление осмотру, взгляд бессмысленный, иногда на лице выражение страха. Был возбужден, вскакивал с койки, пытался бежать, нападал на окружающих, движения беспорядочны, плохо координированы. Временами молча лежал в постели, пристально во что-то вглядывался. Пульс до 100 в 1 мин., а. д. 150/75, кожа лица несколько гиперемирована, других изменений нет. 12.1 возбуждение прекратилось, но еще 4 дня оставался вялым, не ел (кормили искусственно), отвечал односложно с задержкой. В дальнейшем поведение обычно, о происшедшем и о своих переживаниях ничего не рассказывает, ограничиваясь фразой «что лежало, то взял и выпил, а что потом было не знаю». Выписан без признаков психоза, (собственное наблюдение).

Реже, чем делирий, наблюдается острый галлюциноз, обнаруживающий значительное сходство с острым алкогольным галлюцинозом. Психоз в этих случаях развивается на фоне полной ориентировки в окружающем, больные испытывают преимущественно слуховые галлюцинации, часто в виде приказов или коротких, ритмически повторяющихся фраз, чувство страха, высказывают бредовые идеи преследования и отношения; чаще чем «чистые» картины галлюциноза встречаются случаи перехода делирия в галлюциноз.

Так, у -одного из больных, описанных Деррис и Лантелюд-деке, типичная картина делирия быстро исчезла, больной был полностью ориентирован, но испытывал слуховые (словесные) галлюцинации, считал, что его преследуют, воздействуют на него электрическим током, он осужден, его долбкны обезглавить, рассечь на куски и т. п.

Галлюциноз, как и делирий обычно продолжается несколько дней — несколько недель, реже затягивается до 1—2 месяцев, но всегда заканчивается выздоровлением; по миновании психоза сохраняется ясное воспоминание о пережитом.

Картины, сходные с шизофренией, возможны, но наблюдаются редко, при «этом отмечают такие симптомы как мутизм, неадекватные эмоции, галлюцинации сексуального содержания, бредовые идеи преследования, отношения, физического воздействия. Однако и такие психозы относительно быстро заканчиваются выздоровлением, с восстановлением критического отношения к перенесенному и без признаков дефекта даже без всякого лечения. Вопрос об отграничении их от шизофрении может возникать только в первые дни или недели наблюдения за больными и практического значения не имеет.

Злоупотребление другими снотворными — паральдегидом, дориденом (глутетимидом) и др. приводит к таким же изменениям, как и злоупотребление барбитуратами. И в этих слу-

^8

чаях отмечается редкость психозов при остром отравлении, развитие при длительном злоупотреблении явлений отравления, сходных с алкогольной деградацией или прогрессивным параличом, но исчезающих после прекращения приема снотворных, картина абстиненции с судорожными припадками и психозами, обычно с картиной делирия галлюциноза или смешанных картин, более редко — такие же психозы на фоне продолжающегося злоупотребления. \

Многие больные злоупотребляют не одним снотворным, а несколькими. Может иметь место как одновременный прием нескольких снотворных, так и беспорядочное их чередование или последовательная замена одного снотворного другим, а также сочетание снотворных с морфием, алкоголем, стимуляторами ЦНС. Картины, возникающие у таких лиц, также весьма сходны с нервно-психическими нарушениями при отравлении другими снотворными. В этих случаях часто невозможно сказать, какое из ряда принимавшихся больным средств сыграло основную роль в развитии интоксикации или интоксикационного психоза, а при отсутствии данных анамнеза решить вопрос о том, чем вызвано отравление.

Злоупотребление хлоралгидратом и вызываемые им психозы описывались преимущественно в XIX веке и в настоящее время представляют, главным образом, исторический интерес, хотя единичные наблюдения такого рода изредка публиковались и в XX столетии. За последнее десятилетие мы нашли в литературе только 2 случая — делирий, описанный Маргетсом (1950) и случай, описанный Шатаньон и Шатаньон (1960): больная, которая в течение 30 лет принимала микстуру, содержащую смесь бромистого калия и хлоралгидрата, и трижды стационарировалась в больницу по поводу психоза, каждый раз заканчивавшегося выздоровлением. Интересно отметить, что Шатаньон и Шатаньон, детально анализируя особенности психопатологической сим.птоматики, вызываемой хлорализмом, утверждают, что на основании этих особенностей можно заподозрить, что причиной психоза является хлоралгидрат. В то же время они приводят собственное наблюдение, в котором такое подозрение не возникло, и муж больной беспрепятственно, с разрешения врачей, доставлял ей в больницу «лекарство» — хлоралгидрат и бром.

Злоупотребление эфиром и хлороформом в последние десятилетия фактически прекратилось и практического интереса не представляет. Хотя психозы, вызываемые снотворными, протекают благоприятно, однако злоупотребление этими средствами представляет значительную опасность. Во-первых, острое отравление барбитуратами нередко заканчивается смертью; во-вто-

%

рых смертельное отравление может возникать при злоупотреблении снотворными — либо как прямое следствие передозировки, либо в результате суицидальной попытки, причиной которой может быть депрессия, вызванная самим злоупотреблением. В третьих, в единичных случаях и интоксикационный психоз может закончиться смертью больного или принимать хроническое течение.

Лица, злоупотребляющие снотворными, после их отнятия ' в больнице и лечения довольно часто возобновляют прием этих (или сходных по действию) лекарств вскоре после выписки из больницы. При этом могут развиваться и повторные психозы. Если первый психоз чаще возникает после многолетнего злоупотребления, то повторный психоз при возобновлении злоупотребления может развиваться уже через несколько недель — несколько месяцев.

Лечение острых отравлений общеизвестно, поэтому мы на нем не останавливаемся.

При хроническом злоупотреблении снотворными отнятие их должно быть постепенным (для предотвращения абстиненции) и проводиться в стационарных условиях. Имеются сообщения, что при назначении нейролептических средств, в первую очередь, аминазина (хлорпромазина) удается предотвращать абстиненцию и возможна быстрая отмена снотворных, но во избежание риска вызвать психозы или припадки и в этих случаях целесообразнее снижение дозы производить постепенно. Лечение психозов — только симптоматическое (общеукрепляющие, витамины, сердечные) если соматическое состояние больных удовлетворительно, то можно, учитывая кратковременность и обратимость психозов, ограничиться надзором и уходом. Патогенез психозов, вызываемых снотворными, неизвестен. Отметим, что сходные клинические картины возникают при остром и хроническом отравлении, в основе которых лежит токсическое действие лекарств, и при абстиненции, когда это непосредственное токсическое действие должно исчезнуть или уменьшиться. Предположение, что в основе абстинентных психозов лежит какой-то физико-химический процесс (Калинов-ски) носит чисто вербальный характер, так как сущность этого гипотетического процесса не установлена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Н. С. — Тр. 1-й Московск. психиатр, б-цы: Вып: 2, М:— 1939. стр. 127.
2. Временная инструкция по лечебному применению медикаментозного сна — Сов. мед., 1951, т. 15, стр. 38.
3. Мищенко П. И. — Сов. мед., 1953, т. 17, стр. 13.

4. Р а х л и н А. В. — Сов. мед., 1948, т. 12, стр. 29.
5. Р у д е н к о Л. П., Руднева А. Г. — Ж- невропат, и психиатр., 1953» т. 53, стр. 459.
6. Рязанский Б. — Ж. невропат, и психиатр., 1949, № 3.
7. С и й р д е Э. К., Алев Х. Г., С и б у л С. Ф. — Вестник отоларингол., 1954, т. 16. стр. 22.
8. Степанов П. М., Зайцева Е. И. — Тер. арх., 1952, т. 24, стр. 43.
9. Трауготт Н. Н., Балонов Л. Я. — Ж. невропат, и психиатр., 1961, т. 61, стр. 1847.
10. У з у и о в Г., Иванов В. — Ж. невропат, и психиатр., 1961, т. 61, стр. 1891.
11. Фридман Б. О. — Ж. невропат, и психиатр., 1960, № 7, стр. 859.
12. Ч а й к о в а А. А., З а л е с к а я Л. А. — Клини. мед., 1951, т. 29, стр. 53.
13. Anchersen P. — Zbl. Neur., 1957, Bd. 141, S. 349.
14. A z i m a H. — J. Merit. ScL, 1955, v. 101, p. 593.
15. Bernstein A., Bronsky D. — Med. clin. North. America, 1958, v. 3, p. 523.
16. Brooks W., Deutsch L., Dickes R. — Amer. J. Psychiat., v. 119, p. 195.
17. Cossa P., Michel R., K a r d o s — Bull. Me. Soc. med. Hop. Paris, 1957, v. 73, p. 16.
18. D e B o o r W. Pharmakopsychologie und Psychopathologie Berlin, 1936.
19. D i e l m a n n — Mschr. Psychiat., 1927, Bd. 64, S. 265.
20. Dorries H., Langeluddeke A. — Z. Neur., 1936, Bd. 154, S. 658.
21. Fahrni R. — Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1950, Bd. 65, S. 62.
22. F r a s e r H., I s b e l l H., Eisenman A. coll. — Arch. internat. Med., 1954, v. 94, p. 34.
23. Fraser H., Wikler A., I s b e l l H., Johnson N. — Quart. S. Stud. Alcohol., 1957, v. 18, p. 541.
24. Geert-Jorgensen E. — Schlafmittel als Rauschgifte O. Moller Rauschgifte und Genuss'mittel. Basel, 1951, S. 269.
25. G e r s h o n S., S h a w F. — Brit. Med. J., 1957, p. 2, p. 1509.
26. G o u l d J. — Lancet, 1953, № 6760, p. 570.
27. Haumonte M-Th, Foncin J.-F. — Ann. med. psychol., 1961, v. 1, p. 786.
28. H e i n r i c h K. — Nervenarzt, 1957, Jg. 28, p. 229.
29. H o r n i a A. — Encephale, 1957, v. 46, p. 245.
30. I s b e l l H. — Ann. Intern. Med., 1950, v. 33, p. 108.
31. I s b e l l H., A l l s c h u l S., Kornetsky C coll — Arch. Neurol. Psychiat., 1950, v. 64, p. 1.
32. Kalinowsky L. — Arch. Neurol. Psychiat., 1942, v. 48, p. 946.
33. K j a e r L a r s e n C. — Lancet, 1956, v. 271, p. 967.
34. Kornetsky C. — Arch. Neurol. Psychiat., 1951, v. 65, p. 557.
35. L a e h r H. — Allg. Z. Psychiat., 1912, Bd. 69, S. 529.
36. Laroche C, Nenna A., Bonquier J.—Bull. Soc. Med. H6p, Paris, 1959, v. 75, p. 720.
37. L e o n h a r d K. — Ftschr. Neur., 1940, Bd. 12, S. 296.
38. L l o y d E., C l a r k L. — Dis. Nerv. Syst., 1959, v. 20, p. 524.
39. L o c h W. — Arztl. Wschr., 1952, Bd. 7, S. 562.
40. M a r g u e l l s E. L. — Psychiat. Quart, 1950, v. 24, p. 278.
41. Matiar-Vahar R, Schilde P. — Dtsch. med. Wschr., 1962, № 8, S. 406.
42. Meggendorfer F. -Handbuch d. Geisteskrankh. von O. Bumke Berlin, 1928, Bd. 7, S. 375.
43. Michon P., L a r c a n A., H u r i e t C—Rev. med. Nancy, 1958, v. 83, p. 135.
44. Myschetzky A. — Dan. med. Bull., 1961, v. 8, p. 33.

45. N o t h a s s — Allg. Z. Psychiat., 1920/21, Bd. 76, S. 826.
46. O s g o o d C — J. A. M. A., 1947, v. 133, p. 104.
47. P o h l i s c h K. — Msch. Psychiat., 1928, Bd. 69, S. 200.
48. Pohlisch K., Panse F. — Schlafmittelmissbrauch. Leipzig, 1934.
49. Report on barbiturates by N. Y. Acad. Med.-Bull N. Y. Acad. Med., 1956 v. 32, p. 456.
50. S c h n e i d e r K. — AUg. Z. Psychiat., 1916, Bd. 72, S. 51. Schulze H. — Nervenarzt., 1949, Jg. 20, S. 548.
52. Suzuki T., Hachiya H., Matsumoto H. — Psychiat. Neurol, jap. 1958, v. 60, p. 1406.
53. Werner M., G r a n d j e a n E. — Helv. physiol. et Pharmacol. Acta, 1960, Bd. 18, S. 225.
54. Wieck H., Brilmayer E., Picka N. — Ftschr. Neurol. Psychiat., 1962, Bd. 30, S. 304.
55. W u l f i M. — The barbiturate withdrawal syndrome. A clinical and electroencephalographic study. Kobenhavn, 1959, p. 173. Цит. по Neurol Psychiat., 1960, v. 13, p. 403.

ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТАБУСОМ

Антабус (тетурам, дисульфирам) — тетраэтилтиурамди-сульфид в последнее десятилетие получил широкое распространение, главным образом, как средство лечения алкоголизма (иногда применяется и при псориазе). Уже с первых лет его применения появились и описания психических нарушений, возникающих при этом методе лечения. Частота этих нарушений по данным разных авторов широко варьирует, что объясняется — как и в отношении ряда изменений психики, при применении ряда других лекарств — отчасти разными критериями отбора (включение и более легких изменений или только тяжелых психозов) отчасти различиями в методике самого лечения (дозы, сроки, подбор больных и т. д.). В литературе приводятся цифры от 0,2—0,25% до 10—12% и выше по отношению к общему числу лечившихся. В среднем можно считать, что частота антабусных психозов составляет около 1—2%. Правда, наиболее нрзкие цифры приводят авторы, располагающие наибольшим числом наблюдений, следовательно, наибольшим опытом лечения алкоголизма антабусом (И. В. Стрельчук, Мартенсен — Ларсен). Несмотря на редкость психических нарушений, вызываемых антабусом^ в настоящее время, когда лечение алкоголизма проводится широко •и не только -в специализированных лечебных учреждениях и охватывает весьма значительные контингенты больных, опасность возникновения этих нарушений не следует преуменьшать.

Обычно различают психические изменения, возникающие в непосредственной связи с алкоголь-антабусной реакцией и изменения, возникающие во время лечения антабусом и не связанные с алкоголь-антабусной реакцией.

Во время алкоголь-антабусной реакции на фоне характерен

\

Ж

ных для нее вегетативных сдвигов и сопровождающих их субъективных ощущений могут развиваться различные изменения психики. Описан интенсивный страх смерти, подавленное настроение с плаксивостью или эйфория, резкие колебания эмоций, психосензорные нарушения (обычно в виде ощущения изменений размеров тела или отдельных его частей, отделение головы или конечностей от туловища), ложные узнавания, внезапное появление различных по содержанию бредовых идей (величия, отношения, преследования, воздействия), состояния двигательного возбуждения с помрачением сознания и после чужой амнезией, генерализованные судорожные припадки, иногда повторные. Все эти картины развиваются остро, обычно непродолжительны, продолжаясь от нескольких минут до нескольких часов.

Так, у больного Г-ва, во время 3-й алкоголь-антабусной пробы внезапно появились напряженность, тревога, подозрительность, говорил, что окружающие что-то против него замышляют, хотят его смерти, бурно реагировал на шум, разговоры и шутки окружающих, относил их к себе, раздражался, плакал. Артериальное давление в это время упало со 120/70 до 100/20 мм рт. ст. После введения кордиамина, вдыхания кислорода уснул, спал всего около 30 мин, по пробуждении спокоен. О своем состоянии (которое продолжалось около 1 часа) помнит смутно, жалуется на общую слабость, артериальное давление вернулось к исходным цифрам. В дальнейшем поведение правильное, повышенная утомляемость, чувство слабости держалось еще 2 дня (собственное наблюдение).

У другого больного психические нарушения развились во время седьмой пробы и носили более выраженный характер: через 15—20 минут после приема 60 мл водки (общая доза антабуса к этому времени—11,25 г, средняя суточная доза — 0,37 г) перестал узнавать окружающих, громко смеется и тут же плачет, пытается куда-то бежать, на вопросы почти не отвечает, судя по поведению и отрывочным высказываниям больного испытывает слуховые и зрительные галлюцинации. Артериальная гипотензия, сгладившаяся после введения сердечных и глюкозы. Психические нарушения продолжались около 4-х часов. После введения амитал-натрия больной уснул, спал 3 часа. По пробуждении о происшедшем с ним не сохранил никаких воспоминаний. В течение 3-х дней жаловался на головную боль, чувство разбитости, слабость, отсутствие аппетита

В некоторых случаях психические нарушения могут быть и более продолжительными, но обычно не превышают 24 часов. Возможны и более затяжные психические нарушения, сохра-

64

1 -

няющиеся после исчезновения сомато-вегетативной симптоматики, но подобные случаи редки и являются скорее исключением из общего правила. Если речь идет о более легких нарушениях (эмоциональные изменения, расстройства схемы тела), то воспоминание о перенесенном обычно сохраняется, более тяжелые психические нарушения, как правило, сопровождаются последующей амнезией — полной или частичной — даже в тех случаях, когда поведение больных во время психоза не давало возможности выявить нарушения сознания. По миновании острого психотического состояния часто сохраняется астеническое состояние с жалобами на головные боли, общую слабость, повышенной утомляемостью, забывчивостью, которое длится от нескольких часов до нескольких дней. Продолжительность астении тем больше, чем более тяжелыми и длительными были психические нарушения.

Такие же психозы могут возникать и у больных алкоголизмом, которые во время лечения антабусом, несмотря на предупреждение врачей, употребляют алкогольные напитки. Эта алкоголь-антабусная реакция отличается от проб, проводимых с целью лечения, лишь тем, что количество принятого алкоголя нередко намного превышает количество, даваемое врачом во время пробы, характер же и длительность психических нарушений остаются такими же (обычно делирий или сумеречное состояние, продолжающиеся несколько часов — сутки).

Выделяются иногда отставные психические нарушения, развивающиеся через несколько часов после окончания алко-голь-антабусной реакции. Связь психоза с этой реакцией тем более достоверна, чем меньший промежуток времени их разделяет, в пользу такой связи говорит и повторное появление вегетативных нарушений, характерных для алкоголь-антабус-ной реакции, прежде всего изменений пульса (тахикардии, реже — брадикардии), артериальной гипотензии. Психозы, возникающие через сутки и более после окончания пробы, не отличаются по своей симптоматике и течению от психозов, возникающих у больных, принимающих антабус, которым пробы не проводились, и поэтому рассматриваются нами одновременно.

Лечение антабусом нередко ведет к развитию астенических состояний различной тяжести. Больные жалуются на головные боли, головокружение, чувство физической слабости, повышенную утомляемость, нарушение аппетита (ухудшение, реже — повышение), общее недомогание, неприятные ощущения в сердце, боли в животе. Может наблюдаться как усиление полового влечения и потенции, иногда с затруднением эякуляции, так и импотенция и снижение полового влечения. Больные обычно сонливы, сонливость в дневное время может

сочетаться с бессонницей по ночам, они рассеянны, вялы, с трудом справляются со своими обычными делами, делают ошибки, забывчивы. Настроение обычно снижено, могут также наблюдаться тревога или немотивированная эйфория. При продолжении лечения симптомы астении часто сглаживаются — наступает привыкание к препарату, но у части больных состояние постепенно ухудшается, — появляются неврологические симптомы — смазанная речь, шаткая походка, дрожание пальцев рук, расстройство почерка, периодически развиваются состояния оглушения с дезориентировкой в окружающем. В дальнейшем усиливаются расстройства памяти и затруднения в выполнении интеллектуальных операций — развивается, так называемый психоорганический синдром, обнаруживающий значительное сходство с прогрессивным параличом. Кор-саковским психозом или энцефалопатией Вернике. На этом фоне может развиваться продуктивная психопатологическая симптоматика — галлюцинации, бредовые идеи, в том числе нелепый бред богатства.

Так, один из больных,, описанных Ратодом, во время лечения антабусом стал вялым, медлительным, обнаруживал расстройство ориентировки, рассеянность, забывчивость, снижение памяти, преимущественно на события недавнего прошлого, не следил за собой, речь шла непоследовательной, делал грубые ошибки при счете, не мог объяснить смысл простых пословиц и поговорок. При неврологическом обследовании обнаруживались шаткость походки, грубый тремор рук, снижение сухожильных рефлексов, судорожные подергивания лицевых мышц и мышц предплечья. В то же время был подозрителен, считал, что окружающие о нем говорят, его комнату обыскивают, врачи хотят от него избавиться, забрать его деньги. Называл себя плохим человеком, утверждал, что он болен полиомиелитом, может заразить им окружающих, он умер, в его тело вложена другая личность. После отмены антабуса и замены его плацебо все психические и неврологические симптомы быстро сгладились.

Психозы у больных, получающих антабус, могут развиваться и без предшествующих симптомов астении, иногда остро, в течение нескольких часов или дней. При этом могут наблюдаться самые разнообразные психопатологические синдромы.

Как и при психозах, возникающих в непосредственной связи с алкоголь-антабусной реакцией, у больных во время лечения антабусом нередко развиваются делириозные или де-лириозно-онейроидные состояния с расстройством ориентировки в окружающем, яркими, преимущественно зрительными галлюцинациями, двигательным беспокойством, страхом (ре-

же — с эйфорией), мало отличающиеся от делириозных синдромов иной этиологии.

Больной Н-в, 32 лет, учитель, злоупотребляет алкоголем в течение 6 лет, синдром похмелья около 5 лет, последние годы — снижение выносливости к алкоголю, деградация личности.

Однократно (за 5 лет до поступления) в течение 1 дня зрительные галлюцинации («черти»). В прошлом лечился антабусом без осложнений, после лечения около 14 месяцев воздерживался от алкоголя. Соматически здоров. Поступил в психоневрологический диспансер г. Читы 26.11.58 г. Через неделю (после общеукрепляющего лечения) начато лечение антабусом, «получил в течение 19 дней 15,5 г антабуса (средняя суточная доза 0,81 г), проведено 3 пробы, первая из которых протекала легко, во время двух «последних, несмотря на выраженные вегетативные -нарушения, затрудненное дыхание, головную боль, был несколько эйфоричен, оживлен, многоречив. Психоз развился на 19-й день лечения и на 4-й день после последней пробы. Появилось головокружение, ощущение прилива крови к >голове, чувство тяжести в затылочной области, сжимающие боли в области сердца, в голове «что-то переворачивалось, отключалось». Быстро нарастали подозрительность, страх, тревога, перестал узнавать окружающих, суетливо ходил по отделению, отталкивал всех от себя, отдавал отрывочные приказания: «Закрывайте люки... Передайте зияя командиру». Видел в комнате силуэты кораблей, летающие по воздуху бутылки с этикеткой «40°», ощущал залоха спирта, исходивший от всех окружающих предметов, обнюхивал их. Такое состояние длилось около 2-х суток. О перенесенном сохранил отрывочные воспоминания, рассказал, что во время психоза, то сидя в самолете, вед воздушный бой с немцами, то прятал от них зияя, — ситуации, переживавшиеся им, были сходны с описанными в книгах, которые он прежде читал и героем которых любил себя представлять. Один из соседей по палате - внезапно взвился кверху и исчез. Временами испытывал страх «распространявшийся волнами от головы к сердцу», чувство удушья, боли в области сердца, казалось, что его хотят убить, ввести в вену спирт. Критичен к этим переживаниям. В течение 10 дней сохранялась астения — головные боли, слабость, эмоциональная неустойчивость, невыносимость к шуму, громким звукам (Собственное наблюдение).

В некоторых случаях помрачение сознания может быть более глубоким, а по миновании психоза больные обнаруживают полную амнезию на этот период — такая картина стоит ближе к сумеречному состоянию. Иногда по поведению больных трудно судить о степени нарушения сознания — они как будто понимают смысл, по крайней мере, части задаваемых им вопросов, дают на них правильные ответы, как будто ориентируются в обстановке, но когда психоз заканчивается не помнят ничего о том, что с ними происходило.

Приведем одно такое наблюдение.

Больной Св-в, 48 лет, слесарь, злоупотребляет алкоголем 10 лет, синдром похмелья — 8 лет; употребляет суррогаты, продает вещи, чтобы достать деньги на водку. 30.IV.60 г. поступил в областной психоневрологический диспансер. Соматически здоров. С 13.VI 11.60 г. начато лечение антабусом, всего за 14 дней получил 12,5 г антабуса (в среднем 0,9 г в день), проведено 3 алкоголь-антабусных пробы, которые перенес легко. Психическое состояние изменилось через 2 дня после последней 3-й пробы. Стал вялым, малоподвижным, необщительным, несколько растерянным, движе-

5*

ния медленные, неловкие, обратило на себя внимание неправильное поведение больного: прежде чем съесть огурец, обмакнул его в воду, онанировал на глазах соседей по палате, что-то собирал на кровати, порой подолгу смотрел на стену, громко смеялся. Не мог сказать, где он находится, назвать текущий месяц и число, на вопрос, где он живет, ответил «там», показал в окно на соседнее здание. Внезапно поднялся, ушел из кабинета, ответив на вопрос врача, куда и зачем он идет, — «приду». В тот же день (26.VI 11.60 г.) переведен в психиатрическую больницу. На приеме растерян, взгляд блуждающий, пытается куда-то бежать, временами улыбается без видимой причины. Назвал свое имя и фамилию, сообщил отдельные факты из анамнеза, но не мог сказать, где он находится, не знает текущих года, месяца, числа, не называет год своего рождения. В течение 3-х дней (с 26.VIII по 28.VIII) больной дезориентирован во времени (год 1939) и в окружающем — иногда говорит, что он на работе, жалуется, что работа у него не ладится, в то же время понимает, что беседует с врачом, присутствие которого объясняет тем, что «здесь бывают пьянки». Слышит голоса — голос начальника, ругающего его за плохую работу, под полом кто-то повторяет вслух то, что он читает в газете, иногда говорят о музыке. Полагает, что кто-то спрятан в подполье. Говорит тихим, монотонным голосом, речь сбивчива, непоследовательна, иногда отвечает не на вопрос, но все же понимает, о чем его спрашивают. Назвал свой год рождения, но утверждал, что в 1925 году ему было 25 лет, в 1930 г. — 30 лет и т. д. с трудом и грубыми ошибками совершает простые счетные операции, не может объяснить простейших поговорок: «такого никогда не слыхал». Жалоб нет, считает себя здоровым, иногда улыбается, объясняя, что он «радуется хорошему состоянию здоровья». Двигательного беспокойства нет — больной вял, малоподвижен, дни проводит в постели, отвечает только, когда к нему непосредственно обращаются. Соматоневрологически — без особенностей, пульс ритмичный — 76—84 в 1. Отмечено лишь небольшое повышение систолического давления, — до 130—140 мм рт. ст. (до начала психоза 100—110 мм рт. ст.). Утром 29.VIII критический выход из психоза: по пробуждении не мог понять, где он находится, что за люди вокруг, почему они необычно себя ведут. Расспрашивал санитаря, от которого узнал, что он в психиатрической больнице. Утверждает, что он был выписан из диспансера на работу, что было дальше — не знает. В последующие дни спокоен, вежлив, общителен, понимает, что перенес какой-то психоз, просит разъяснить его причину. Сон и аппетит не нарушены. А. д. вернулось к исходным цифрам. Выписан 14.IX.60 г. без признаков психоза. (Собственное наблюдение).

Наряду с синдромами нарушения сознания антабус может вызывать и аффективные синдромы — депрессивный и маниакальный. При депрессивных состояниях подавленное настроение обычно сочетается с растерянностью, тревогой и страхами. Речедвигательная заторможенность чаще отсутствует, может наблюдаться суетливость, многоречивость.

Та-к, у больной П-ко, 39 лет, получившей в течение 15 дней всего 6,5 г антабуса (в среднем 0,43 г в день), 27.IX.60 г. через сутки после последней, 4-й пробы появились сжимающие боли »в области сердца, головная боль, головокружение при перемене положения тела. Стала тревожной, подавленной, жаловалась на чувство тоски, боялась ложиться спать, так как опасалась, что во время сна у нее может остановиться сердце. В последующие 2 дня больная тревожна, растеряна, все время

плачет, мечется по отделению, не может найти себе места. Выражает опасение, что дома с детьми что-то может случиться, обижена и огорчена тем, что сестры не пришли ее проведать, хотя уже в течение нескольких лет не поддерживала с ними никаких отношений. Многоречива, речь сбивчива, непоследовательна, приводит ряд ненужных подробностей, отвлекается от основной темы, сон тревожный. Объективно изменений со стороны соматического состояния, в том числе пульса и артериального давления не было. Лечение отменено на 2-й день после начала депрессии. Через сутки настроение улучшилось, хотя по-прежнему много плачет, многоречива, речь непоследовательна. На 5-й день (после начала психоза) все эти нарушения исчезли. Выписана 8.IX.60 г. психически здоровой.

На фоне подавленного, тоскливого настроения могут возникать ипохондрические идеи, идеи самообвинения, мысли о самоубийстве, которые больные иногда пытаются привести в исполнение. Так, из 10 больных с психическими нарушениями, развившимися во время лечения антабусом, которых наблюдали Боумен и сотр., 1 больной покончил жизнь самоубийством и еще трое пытались покончить с собой.

Реже, чем депрессии, развиваются маниакальные состояния с повышенным настроением, ускорение[^] течения мыслей, усилением двигательной активности, переоценкой своих возможностей и способностей. Как маниакальные, так и депрессивные состояния могут развиваться на уже описанном выше психоорганическом фоне, но могут наблюдаться и «чистые» картины мании и депрессии. Во время лечения антабусом могут возникать и кататоническое возбуждение или ступор, а также параноидные и галлюцинаторно-параноидные синдромы с бредовыми идеями отношения, преследования, воздействия, преимущественно слуховыми галлюцинациями, протекающие на фоне ясного сознания и иногда обнаруживающие известное сходство с шизофренией.

Наконец, могут развиваться генерализованные судорож* ные припадки единичные или повторные, с последующим сумеречным состоянием сознания. Таким образом, лечение антабусом может вызывать самые разнообразные картины" — синдромы нарушения сознания, психоорганический синдром, маниакальные, депрессивные, параноидные и галлюцинаторно-параноидные, кататонические и судорожный синдромы, ни один из которых не является специфичным.

Наиболее характерным для антабусных психозов считают не какой-либо определенный симптом или синдром, а полиморфизм симптоматики. Этот полиморфизм выражается как

в том, что картина психоза нередко не укладывается в рамки одного синдрома, так и © быстрой смене различных синдромов. Так, например, колебания настроения могут сменяться сумеречным состоянием сознания, затем псевдопаралитическим синдромом, а этот последний — делирием; депрессия — раст-ройством сознания и т. д. При этом не удастся отметить какой-либо закономерности в этой пестрой смене состояний.

Так, И. В. Стрельчук и А. И. Воздвиженская описывают больного, у которого психоз начался с делирия, затем развилось шизофреноподобное состояние с дурашливостью, разорванностью речи, отрывочными бредовыми идеями величия, преследования, физического воздействия, которое сменилось параноидным и, наконец, гипоманиакальным состоянием, после чего наступило выздоровление.

Соматические изменения с наибольшим постоянством отмечаются при психических нарушениях, возникающих во время алкоголь-антабусной реакции, но не отличаются от симптомов, характерных для этой реакции и не сопровождающихся психическими изменениями. Полная корреляция между соматическими изменениями и нарушениями психики отсутствует. Наряду с совпадением во времени тех и других может наблюдаться сохранение психических нарушений и после исчезновения соматических изменений или даже появление симптомов психоза после того, как соматические нарушения сглаживаются.

При антабусных психозах, возникающих вне связи с пробой, чаще наблюдаются сосудистые нарушения: тахикардия, нерегулярный пульс, изменения ЭКГ, указывающие на коронарную недостаточность, артериальное давление не снижается, чаще оно повышается, иногда до высоких цифр (200—200/100—130). Реже отмечаются бледность кожи, обложенный *язык, потеря веса, субфебрилитет, появление белка и уробилиногена в моче, признаки обезвоживания организма (последние, главным образом, при тяжелом и длительном возбуждении на фоне помрачения сознания).

В неврологическом статусе отмечают дизартрию, атаксию, нарушения координации движений, тремор пальцев рук, реже — анизокорию, неравномерность или вялость сухожильных и периостальных рефлексов, гипотонию мышц, болезненность нервных стволов, миоклонии.

Неврологическая симптоматика может отсутствовать, чаще она сочетается с картиной психоорганического синдрома.

Антабусные психозы обычно непродолжительны и исчезают через несколько дней после прекращения лечения. Все же длительность их обычно больше, чем при нарушениях психики, возникающих во время алкоголь-антабусной реакции. Если

лечение продолжают несмотря на развитие психоза, то психические нарушения обычно обнаруживают тенденцию к нарастанию, именно в этих случаях чаще всего обнаруживается психоорганический синдром с грубыми нарушениями памяти, неспособностью к выполнению простых интеллектуальных операций. И в этих случаях отмена антабуса ведет к улучшению психического состояния, однако нередко выздоровление наступает более медленно, затягиваясь на несколько недель, в более редких случаях — до нескольких месяцев.

По миновании психоза сохраняется астения, длительность и тяжесть которой обычно тем больше, чем более тяжелыми и длительными были психические нарушения.

Из наблюдавшихся нами 9 больных с антабуонными психозами только у одного наблюдалось затяжное течение психоза — и этот больной был единственным, продолжавшим получать антабус и после появления выраженных психических нарушений; приводим это наблюдение.

Больной Т-в А. А. 46 лет, инженер-геолог, злоупотребляет алкоголем около 20 лет, синдром похмелья — 17 лет. Последние 14 лет пьет запоями, продолжительность которых постепенно возрастала (от 3—4 до 10 дней), а продолжительность промежутков между запоями сокращалась с 3—4 до 1—1½ г месяцев. Последние годы изменился характер — стал грубым, несдержанным, легко переходит от гнева к сентиментальности. Дважды лечился от алкоголизма, после 1-го курса лечения воздерживался от приема алкоголя 5 лет, после 2-го — 3 года. 25.1.58 г. после очередного запоя поступил в районную больницу, где после общеукрепляющего лечения проведено лечение антабусом. В течение 18 дней получил 14 г антабуса (в среднем 0,78 г в день), проведено 4 пробы (последняя проба 14.11.58 г.). На 18-й день (16.11) психическое состояние больного изменилось — стал вялым, сонливым, обнаруживал полное безразличие к жене и детям, не обнаруживал никакого беспокойства о положении семьи, хотя во время лечения в больнице был уволен с работы. Был забывчив, путал даты, не мог отыскать свои вещи, лежавшие на обычных местах. Сам говорил жене, что бывают периоды, когда он «ничего не может понять и осознать». Продолжал прием антабуса по 0,5 г в день. 19.1, собираясь в поликлинику, надел брюки, а затем начал искать кальсоны, плакал, говорил, что ничего не понимает. В этот день в последний раз принял 0,25 г антабуса. Несмотря на такое состояние больному была проведена 5-я проба, протекавшая по сообщению врача, легко. После пробы состояние больного резко изменилось — вернулся домой в приподнятом настроении, смеялся, пел песни, сам без всякой необходимости вымыл полы в квартире (чего обычно не делал). В последующие дни настроение оставалось повышенным, но стал вести себя нелепо: мочился на пол в комнате, ползал по полу, бранился, в поликлинике обращался к врачу и незнакомым женщинам с циничными предложениями, пел песни, доходя до крика, не стеснялся присутствием посторонних, в том числе, женщин, помочился на пол, показывал жене язык, плюнул в лицо незнакомому человеку. Был дезориентирован во времени, утверждал что календарь перепутан, но окружающих (жену, детей, врача) узнавал. 22.V.58 г. доставлен в областную психиатрическую больницу; на приеме был возбужден, назвал свою фамилию, имя и отчество, на все остальные вопросы отвечал циничной бранью, оплевал врача, оправился в приемном покое. В течение следующей недели находился в состоянии хаотического возбуждения, ограничивавшегося пределами постели: производит



беспорядочные нецеленаправленные движения, выкрикивает ругательства, отдельные слова и обрывки фраз, часто упоминая слово «антабус», неопрятен. Изредка, на отдельные простые вопросы дает правильный ответ (например: кем работаете? Я геолог) или адекватную двигательную реакцию (пожимает протянутую ему руку). Температура субфебрильная, пульс 135—145 в 1 минуту, АД — 100—110/50—60 мм рт.ст. в 1 минуту, губы сухие,

лицо и склеры гиперемированы. 1—2.III был несколько спокойнее, сказал, что беседует с врачом, называл показываемые ему предметы, но не мог вспомнить свое имя, имена жены и детей. С ЗЛИ снова возбужден, не узнает окружающих, громко кричит, смеется, кого-то зовет, плюет на стену, упоминает о клопах, тараканах. Иногда, обычно на первый вопрос, отвечает правильно, затем повторяет вопрос, а на последующие отвечает бессмысленным набором слов. Образец беседы с больным: Где Вы находитесь? — Больница, вы врач. В какой больнице находитесь? — Повторяет вопрос. Где Вы живете? — Иркутск (неправильно), конкретный ансамбль. Как Вас зовут? Вы вечно любимая его мать, кипятку в нос, да здравствует тарамбус, вечно блестящего колышка» и т. д. Иногда отказывается от еды, говорит, что ему дают червей вместо пищи. 7—8.III стал спокойнее» но был растерян, подолгу думал прежде чем ответить, лицо недоумевающее, назвал свое имя и отчество, но не мог припомнить имена жены, детей, домашнего адреса, текущего года. Более сложные вопросы оставляют без ответа. В последующие дни восстановилась ориентировка в месте и времени, охотно отвечал на вопросы, но был забывчивым, истощаемым, несколько растерянным. Испытывал обильные слуховые галлюцинации, голоса называли его пьяницей, говорили, что его неверно лечат и т. п. Иногда по вечерам видел порхающих в палате птиц, слышал их пение. С 15—16.III галлюцинация исчезли, восстановилась критика к перенесенному. Больной спокоен, упорядочен, скрупулезно выполняет все указания врача, беспокоится о семье. О перенесенном сохранил смутные, отрывочные воспоминания. Рассказывал, что в больнице переживал различные ситуации, то обыденные, то фантастические. Помнит, например, что ему казалось будто он сидит в складе, а вокруг аккуратно сложены консервные банки. Видел как машина с женой и детьми мчится по дороге, затем взрывается и они летят в космос на атомной машине, казалось, что сам он едет на вершине Эльбруса на паровозе к полюсу — в сторону от железной дороги. Иногда казалось, что наступил конец мира, вот-вот должна произойти всеобщая катастрофа. «С огромного самолета я прочитал по радиотелефону: «Конец мировой системе» — все разлетелось в пространстве, там же разлетелись мои дети. В космосе летали части их тел». Все это вспоминается как странный сон. Истощаемость, снижение запоминания сохранялись еще около 2-х недель и постепенно сгладились. Выписан 3.IV.58 г. психически здоровым.

Таким образом, у этого больного психоз продолжался месяц, в том числе более 3-х недель после окончания лечения. В течении психоза наблюдалась быстрая смена синдромов (психоорганический — маниакальный — псевдопаралитический — аментивно-делириозный, галлюциноз на фоне астении — астенический).

Следует отметить, что зависимость между продолжительностью психоза и продолжением лечения после его начала отмечается далеко не всегда. Известны случаи, правда, единичные когда выздоровление наступало быстро вслед за отменой лечения, хотя больные получали антабус в течение нескольких

ff

дней или даже недель после появления психических нарушений. Вместе с тем психоз, развившийся в последние дни или уже после окончания лечения антабусом, иногда затягивался на несколько недель. Психоз, вызванный антабусом, может протекать волнообразно: после нескольких дней, в течение которых больной не обнаруживает больше психических нарушений, вновь наступает ухудшение психического состояния.

Возобновление лечения антабусом нередко ведет и к рецидиву психоза. Такие рецидивы особенно часты, если лечение возобновляют через несколько дней или недель после выздоровления. Повторные психозы могут повторять картину первого психотического эпизода, но возможна и трансформация синдрома, как например, у одного из больных, наблюдавшихся Мартенсен-Ларсеном, у которого во время лечения антабусом возникла дезориентировка в окружающем, страхи, которые исчезли вскоре после прекращения лечения. Возобновление приема антабуса вновь вызвало психоз, но уже с иной-симптоматикой: бред супружеской измены и отношения на фоне ясного сознания. Отмена антабуса ведет и в этих случаях к быстрому выздоровлению, закономерной разницы в продолжительности первого и повторных психотических эпизодов отметить не удастся.

Несмотря на то, что психические нарушения, вызываемые антабусом или возникающие во время алкоголь-антабусной реакции, как правило, заканчиваются выздоровлением, они представляют собой серьезное осложнение. Прежде всего, алкоголь-антабусная реакция (особенно, если больной употреблял большое количество алкоголя) может привести к коллапсу и смертельному исходу. Подобные случаи неоднократно описывались, главным образом, в зарубежной литературе. Депрессивное состояние может явиться причиной самоубийства, сам психоз, хотя и в редких случаях, может закончиться смертью больного.

В некоторых случаях, особенно после длительного психоза, полное выздоровление не наступает и остается стойкий дефект органического (снижение памяти и интеллекта) или функционального (характерологические изменения) типа. Дефект этот, однако, выражен незначительно, тяжелое слабоумие или грубые эмоционально-волевые нарушения не развиваются. Необходимость отмены лечения ухудшает прогноз основного заболевания — хронического алкоголизма (из-за невозможности провести курс лечения и последующей терапии поддерживающими дозами), особенно если психоз развился в начале лечения до проведения проб.

73

г

•

Лечение антабусом может вызвать обострение шизофрении, которая прежде протекала вяло и маскировалась хроническим алкоголизмом, а под влиянием антабуса принимает неблагоприятное прогрессирующее течение.

I

Диагностика психических нарушений вызываемых антабусом, несмотря на разнообразие и полиморфность симптоматики обычно не вызывает серьезных трудностей, благодаря тому, что речь идет как правило о больных, которые начинают прием антабуса по назначению и в дозах, предписанных врачом. В этих условиях сразу же возникает предположение о связи между психозом и лечением. Отмена антабуса и быстрое улучшение состояния больного позволяет подтвердить правильность диагноза. Менее достоверны дифференциально-диагностические критерии, основывающиеся на особенностях симптоматики. М. А. Гольденберг указывает, что в отличие от алкогольных психозов для психозов, вызванных антабусом, характерны большой полиморфизм и смена синдромов, отсутствие «алкогольной фабулы». Впрочем, вопрос об отграничении антабусных психозов от алкогольных возникает очень редко, так как больные во время лечения воздерживаются от приема алкоголя, а алкоголь-антабусная реакция легко диагностируется как по характерной вегетативной симптоматике, так и по специфическому запаху ацетальдегида. Обратимость нарушений позволяет исключить как органическое заболевание головного мозга, так и шизофрению, с картиной которых антабусные психозы могут обнаруживать значительное сходство. От других инфекционных и интоксикационных психозов антабусные психозы отличаются не по психопатологической картине и течению, а по отсутствию анамнестических и объективных (соматических и лабораторных) данных, позволяющих связать заболевание с другой причиной, кроме лечения антабусом.

Острое отравление антабусом может вызвать коматозное состояние, по выходе из которого развивается помрачение сознания и двигательное возбуждение. Эта картина неотличима от отравления другими лекарственными веществами, например, барбитуратами, но подобные случаи чрезвычайно редки. Нам удалось найти в литературе описание лишь одной такой больной — пятнадцатилетней девочки, принявшей 19 таблеток антабуса с целью самоубийства.

В возникновении антабусных психозов важную роль играет передозировка препарата. При этом играет роль не общее количество принятого больными антабуса, но его средняя суточная доза. Эта доза обычно выше у больных, у которых: развились интоксикационные (антабусные) психозы, по сравнению с больными, у которых лечение протекало без осложне-

ний. Так, В. В. Бориневич и сотр. сообщают, что из 126 больных, получавших 0,25—0,5 г антабуса в день, психозы, развились у 3 человек (0,3%), тогда как из 64 больных, получавших 1 г в день антабуса, психозы отмечены у 4 человек (6,45%). Из наблюдавшихся нами 9 больных с антабусными психозами 7 получали 0,77—0,9 г в день и только 2-е—0,35— и 0,43 г в день антабуса. О роли дозировок свидетельствует и то, что психозы в первые годы применения антабуса, когда более широко применялись высокие его дозы, наблюдались значительно чаще, чем в последние годы, когда применяемые дозы антабуса уменьшились. Все же нельзя объяснить возникновение психических нарушений только применением больших доз антабуса. Во-первых, как показывают приведенные выше примеры, антабусные психозы развиваются и у больных, получающих небольшие дозы антабуса, во-вторых, часть больных, несмотря на прием больших доз препарата переносит лечение без осложнений.

Даже однократный прием большой дозы, во много раз превышающей терапевтическую суточную дозу (до 18 г), может не сопровождаться психическими нарушениями.

Некоторую роль может играть и доза алкоголя принимаемого больными во время проб, однако и роль алкоголя относительна. У больных, получающих антабус амбулаторно и принявших большие дозы алкоголя, тяжелая алкоголь-антабусная реакция вплоть до развития коллапса может не сопровождаться психическими нарушениями. С другой стороны, антабусные психозы развиваются у больных, которым пробы вообще ни разу не проводились, в том числе у больных, не злоупотреблявших алкоголем «и лечившихся антабусом по поводу псориаза. Симптоматика и течение этих психозов не обнаруживают никаких отличий по сравнению с психозами, возникшими у больных, которым проводились алкоголь-антабусные пробы (но вне непосредственной связи с алкоголь-антабусной реакцией).

Другие факторы, обычно принимаемые в расчет, — возраст и пол больных, длительность и тяжесть злоупотребления алкоголем (до начала лечения) перенесенные в прошлом алкогольные психозы, особенности преморбидной личности, наследственная отягощенность нервными и психическими заболеваниями, черепно-мозговые травмы и другие соматические и инфекционные заболевания в анамнезе, соматический статус (разумеется, исключая заболевания, при которых лечение антабусом противопоказано) и неврологическая симптоматика к моменту начала лечения — по мнению большинства авторов, в том числе и по нашим наблюдениям, не оказывают заметного влияния на частоту и тяжесть антабусных психозов.

Высказывавшиеся в прошлом указания на роль поражений печени и симптомов органического поражения головного мозга, не подтвердились при изучении -больших контингентов больных.

У Отметим, в частности, что хотя антабус может вызывать эпилептиформные припадки, больные, страдающие алкогольной эпилепсией, нередко хорошо переносят лечение антабусом, и судорожные припадки у них не развиваются.

В патогенезе психических нарушений, возникающих во (время алкоголь-антабуоной реакции, основное значение обычно придают интоксикации ацетальдегидом. Как известно, антабус блокирует альдегидоксидазу и тем самым задерживает окисление алкоголя на стадии образования ацетальдегида, концентрация которого в крови значительно возрастает во время пробы. В пользу роли ацетальдегида в возникновении психических нарушений свидетельствуют и наблюдения Христа, который наблюдал психозы у 3 больных, получавших наряду с антабусом паральдегид (расщепление паральдегида также идет через стадию образования ацетальдегида.

Антабус блокирует действие и ряда других ферментов:

альдегиддегидрогенезы, ксантиноксидазы, триозфосфатдегид-рогеназы, но связь блокирования этих ферментов и механизма лечебного и токсического действия антабуса не изучена.

Патогенез антабусных психозов (возникающих вне связи с алкоголь-антабусной реакцией) обычно объясняют токсическим действием самого антабуса. Однако вполне вероятно, что различие между механизмом возникновения этих двух типов психических 'нарушений не столь значительно. Антабус и вне алкоголь-антабусных Проб ведет к увеличению концентрации ацетальдегида. По данным Дерворта содержание в крови ацетальдегида у больных хроническим алкоголизмом, не получающих алкоголя, возрастает с 250у% до 600—700у%. В последние годы получен ряд данных, свидетельствующих о образовании в организме эндогенного алкоголя (т. е. вырабатываемого организмом из других веществ). Вполне возможно, что антабус, блокируя альдегидоксидазу, препятствует расщеплению этого эндогенного алкоголя и в результате ведет к накоплению ацетальдегида. Отличия психозов, возникающих *вне связи с пробой от психических нарушений, в развивающихся непосредственно во время пробы (большая длительность первых, отсутствие значительного падения артериального давления и даже нередко наблюдающаяся тенденция и его повышению) объясняются тем, что антабус сенсibiliзирует симпатические рецепторы (механизм этой сенсibiliзации не выяснен) и таким образом может приводить к гипереймпатотонии, способствующей возникновению психоза

Однако имеется ряд фактов, не укладывающихся в гипотезу об исключительной роли ацетальдегида в механизме алкоголь-антабусной реакции. Прием алкоголя сам по себе вызывает повышение содержания ацетальдегида, иногда столь же значительное, как и во время алкоголь-антабусной реакции, но алкогольное опьянение не вызывает симптоматики, характерной для этой реакции. Ацетальдегид ведет к артериальной гипертензии, тогда как алкоголь-антабусная реакция (и возникающие во время нее психические нарушения) сопровождается гипотензией. Неясно каким образом можно объяснить появление первых признаков психоза через несколько дней после отмены антабуса, когда содержание в крови ацетальдегида должно снизиться или, по крайней мере не нарастать. Правда, считают, что антабус полностью выделяется из организма только через 4—5 дней после прекращения лечения, но В. В. Бориневич и сотр., основываясь на реакции больных на алкоголь, нашли, что длительность действия антабуса не превышает 1—2 дней после последнего его приема.

Наконец до настоящего времени нет данных, показывающих, что психические нарушения, возникающие во время пробы или лечения антабусом, сопровождаются более значительным повышением концентрации ацетальдегида, чем у больных, получающих то же лечение, но не обнаруживающих изменений психики. Наблюдение такого рода, опубликованное Ней-манном (параллелизм между динамикой концентрации ацетальдегида в крови и психическими изменениями) пока остается единственным в литературе.

Важным звеном в патогенезе антабусных психозов являются изменения сердечно-сосудистой системы. Психические нарушения во время алкоголь-антабусной реакции обычно сопровождаются резким падением диастолического давления, тахикардией, сжимающими болями в области сердца. М. А. Гольденберг сообщает о больной, погибшей во время девятой алкоголь-антабусной пробы, причем 2 последних пробы сопровождались резчайшим страхом смерти. На секции обнаружен свежий инфаркт миокарда и несколько микроинфарктов различной давности, развившихся, по мнению патологоанатома, во время алкоголь-антабусных реакций. Тачио так же и при антабусных психозах появлению психических нарушений обычно предшествуют жалобы больных на головные боли, головокружения, усиливающиеся при перемене положения тела, сжимающие боли в области сердца, которые сохраняются и после развития психоза. Мы наблюдали эти симптомы у большинства наших больных. Во время психоза нередко отмечается повышение артериального давления, мерцание

симптомов. Де Майо и Мадедду -констатировали у наблюдавшегося ими больного мерцательную аритмию и коронарную недостаточность на ЭКГ, развившиеся одновременно с психическими нарушениями. После исчезновения психических нарушений ЭКГ нормализовалась. Имеются также данные об уменьшении под влиянием антабуса мозгового кровотока. Ряд зарубежных авторов пытается объяснить возникновение антабусных психозов с чисто психологических позиций. Согласно этим воззрениям употребление алкоголя является для больных способом подавления душевных конфликтов. Антабус лишает их возможности прибегнуть к этому испытанному способу и тем самым создает состояние напряженности (стресса), которое приводит к психозу. Эти теории носят спекулятивный характер и не соответствуют ряду клинических фактов, — например, уменьшению частоты психозов с уменьшением доз антабуса, отсутствию психозов при применении апоморфина, тиосульфата натрия и других лекарств и лекарственных смесей, также препятствующих приему алкоголя. Таким образом, в патогенезе антабусных психозов играет, по-видимому, роль накопление ацетальдегида и, возможно» вызываемые тем же ацетальдегидом изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако накопленные до сих пор данные показывают, что свести весь механизм психических нарушений к этим изменениям невозможно и ряд важнейших вопросов патогенеза остается неизученным.

Так как условия, ведущие к развитию антабусных психозов, полностью не изучены, то и профилактические мероприятия не могут предотвратить опасности их возникновения. Наряду с учетом соматического состояния больных, особенно состояния сердечно-сосудистой системы (противопоказания к применению антабуса изложены в специальной инструкции, поэтому мы воздерживаемся от их перечисления), лечением небольшими дозами антабуса и алкоголя, необходимо тщательное наблюдение за психическим состоянием больных. Кратковременные психические нарушения, возникающие во время пробы, не являются показанием к прерыванию течения, они могут не возобновляться при последующих пробах. При повторении подобных эпизодов следует «попытаться уменьшить дозы антабуса и алкоголя и лишь в том случае, если эти меры не дают эффекта или при тяжелых и длительных психических нарушениях лечение следует прекратить. Напротив, если вне связи с пробой появляются симптомы астении, которые обнаруживают тенденцию к нарастанию, лечение лучше прекратить во избежание более серьезных осложнений.-

При уже развившемся психозе дача антабуса должна быть немедленно прекращена. Специфических методов лечения ан-

табусных психозов нет. Рекомендуются сердечные средства, вливания глюкозы, витаминотерапия (в первую очередь, витамины В — комплекса, В₁, В₆, В₁₂ и С), нейролептические средства: аминазин 100—300 мг в день и другие препараты фенотиазинового ряда, в обычных дозировках. Теоретически возможно применение и других нейролептиков — бутирофе-нонов (галоперидол и др.), резерпина, тетрабеназина и др., но в литературе мы не нашли данных об их применении при психозах, вызванных антабусом.

Повторное лечение антабусом (после излечения психоза) может проводиться только после длительного (3—6 месяцев) перерыва, так как быстрое возобновление лечения нередко ведет к рецидиву психоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. А л ь т н е г Э. Э. — Вопр. профил. и лечен, алк-ма и алк. заболеваний. М., 1960, стр. 134.
2. А н в а е р С. И., Андреева В. С, З а к Н. Н., Морозов В. М. — Ж. невропат, и психиатр., 1952, т. 52, стр. 58.
3. А н в а е р С. И., Шафран Г. Л. — Вопр. профил. и лечен, алк-ма и алк. забол. М. 1960, стр. 137.
4. Андреева В.С. — Сб. Алкоголизм. М, 1959, стр. 390.
5. Андреева В. С, Гаврилова Л. В., Левин В. М., Решетникова Ж- В. Ж- невропат, психиатр., 1959, т. 59, стр. 674.
6. Бориневич В. В., Гофман А. Г., Шумухий Н. Г. — Вопр. про ■ фил. и лечен, алк-ма и алк. забол. М., 1960, стр. 146.
7. Бориневич В. В., Шуйский Н. Г. — Сб. Алкоголизм. М., 1959, стр. 367.
8. Гольденберг М. А., Крадинова Л. В. — Сб. Алкоголизм, М., 1959, стр. 405.
9. Козловский Г. Г., Гуревич З. П., Ушаков В. И. — Сб. Алкоголизм, М., 1959, стр. 412.
10. Милейковский Ю А., Юриков С. А. — Вопр. клинич. и организац. психоневрологии, Томск, 1958, стр. 77.
11. Станкевич Е. С, Шапиро Ю. Г. — Казан., мед. журн., 1959, т. 40, стр. 104.
12. Стрельчук И. В. — Невропат, психиатр., 1951, т. 20, стр. 80.
13. Стрельчук И. В. — Ж. невропат, «психиатр., 1952, т. 52, стр. 43.
14. Стрельчук И. В., Воздвиженская А. И. — Ж. невропат, психиатр., 1959, т. 59, стр. 668.
15. Стрельчук И. В., Воздвиженская А. И. — Сб. Алкоголизм. М., 1959, стр. 396.
16. Ф и л а т о в А. Т. — Сб. Алкоголизм, М., 1959, стр. 349.
17. A n g s t J. — Schweiz. med. Wschr., 1956, Bd. 46, S. 1304.
18. Angst J., O p p e n h e i m Y., Keller R. — Nervenarzt, 1960, Jg. 31, S. 179
19. A u d i e r M., A l l i e z J., F e l i c i a n J., B i l l e J. — Ann. med. psychol.. 1961, v. 2, p. 373.
20. Bennet A., McKeever L., Turk R. — J. Nerv. Ment. Dis., 1950, v. 112, p. 393.
21. Bennet A., MacKeever L., Turk R. — J. A. M. A., 1951, v. 145, p. 483.

22. Bicknell J., Moore R. — Arch. gen. Psychiat., 1960, v. 2, p. 661.
23. Bowman K., Simon A., Hine C. — Amer. J. Psychiat., 1951, v. 107, p. 774. * I
26. Christie G. — Med. J. Austral., 1956, p. I, p. 789.
27. De Maio D., Madeddu A. — Giorn. di psichiat. Neuropatol., 1957, v. 85, p. 17L
28. Derwort A. — Nervenarzt, 1959, Jg. 30, S. 211.
29. Diethelm O. — Pull. N. Y. Acad. Med., 1951, v. 27, p. 232
30. Feldman D., Zucner H. — J. A. M. A., 1953, v. 153, p. 895.
31. Fiske D. — J. A. M. A., 1952, v. 110, p. 1110.
32. Flemming R. N. — Ugeskr. Loeg., 1960, v. 122, p. 1403.
33. Frighi L., Tedeschi G. — Lav. neuropsichiatr., 1957, v. 21, p. 431.
34. Gould X., Epstein N. — Quart. J. Stud. Ale, 1951, v. 12, p. 360.
35. Hine Ch., Burbridge Tt., MacKlin E., coll. — J. clin. Invest., 1952, v. 31, p. 317.
36. Hribar M. — Zdrav. Vestn., 1957, Bd. 26, S. 165.
37. Hvam T. — Ugeskr. Lag 1960, v. 122, p. 893.
38. Jacobsen E., Martensen-Larsen O. — J. A. M. A., 1949, v. 139, p. 918.
39. Lissale P. — Ann. med. psychol., 1960, p. I, v. 118, p. 99, p. 998.
40. Laux W. — Nervenarzt, 1951, Jg. 22, S. 391.
41. Lester D. — Quart. J. Stud. Ale/1961, v. 22, p. 554.
42. Mann N., Conway E., Golliesfeld D., Lasser L. — J. A. M. A., 1952, v. 149, p. 40.
43. Martensen-Larsen O. — Quart. J. Stud. Ale, 1951, v. 12, p. 206.
44. Monnerot E. et T., Guillon P., Bitoun G. — Ann. Med. psychol., 1958, v. 116, p. 777.
45. Neumann H. — Nervenarzt, 1957, Jg. 28, S. 222.
46. Rathod N. — Quart. J. Stud. Ale, 1958, v. 1», p. 418.
47. Ricci P. L., Zauli A. — Minerva medicoleg., 1958, v. 78, p. 152.
48. Seki M., Seki T. — Shinshu Med. J., 1956, v. 5, p. 213.
49. Salms H. — Schweiz. med. Wschr., 1951, № 15, S. 343.
50. Stachelin J., Solms H. — Schweiz. med. Wschr., 1951, № 13, S. 295.
51. Strecker E., Lathbury V. — J. A. M. A., 1952, v. 148, p. 463.
52. Trillat, E. R. ichet L., Mignen J. — Ann. Med. Psychol., 1958, v. 1, p. 347.
53. Troquet J. — Rev. Med. Liege, 1959, v. 14, p. 50.
54. Usdin G., Robinson R. — Arch. Neurol. Psychiat., 1951, v. 66, p. 38.
55. Volf N. — Srpski arhiv. celok lek., 1960, v. 88, p. 761.
56. Volf N., Jerotic B. — Quart. J. Stud. Ale, 1956 v. 17, p. 334.
57. Věckovic S. — Neuropsihijatrija, 1956, v. 4, p. 117.
58. Waitsuk P., Csiky C., Malnar V., coll. ~ Stud. Neurol. 1959, v. 3, p. 325.
59. Wieser S. — Ftschr. Neurol., 1962, v. 30, p. 169.
60. Wolff K. — Schweiz. Med. Wschr., 1950, Bd. 80, S. 1151.

**ПСИХИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ
АДРЕНОКОРТИКОТРОПНЫМ ГОРМОНОМ (АКТГ) И
ГОРМОНАМИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКА (КОРТИЗОНОМ,
ПРЕДНИЗОНОМ, ПРЕДНИЗОЛОНОМ)**

В последнее десятилетие широкое распространение в клинике получило применение адренэкортикотропного гормона гипофиза (АКТГ) и гормонов коры надпочечника — кортизона, гидрокортизона, преднизона, преднизолона и др. Однако наряду с описанием их терапевтического эффекта (при ревматических и иных артритах, диссеминированной красной волчанке, бронхиальной астме, язвенном колите, псориазе и ряде других заболеваний) стали появляться и описания побочного действия этих препаратов, в частности, вызываемых ими психических нарушений. Наиболее часто описываются изменения психики, вызываемые АКТГ и кортизоном, реже — другими гормонами коры надпочечников, однако это, повидимому, связано не столько с тем, что АКТГ и кортизон более токсичны, сколько с тем, что они начали применяться «первыми и привлекли к себе более пристальное внимание как врачей — интернистов, так и психиатров. Другие препараты (прежде всего, пред-низон и преднизолон) стали применяться позже, и так как вызываемые ими нарушения психики существенно не отличались от уже описанных при применении АКТГ и кортизона, то и описания их в литературе менее многочисленны. По крайней мере из 7 наблюдавшихся нами больных психозы у 2 были вызваны АКТГ и у 5 преднизолоном и преднизолоном. Несмотря на некоторые различия в механизме действия (АКТГ усиливает выделение кортизона и других стероидных гормонов, преимущественно глюкокортикоидов, корой надпочечников, тогда как глюкокортикоиды оказывают непосредственное влияние, главным образом, на углеводный и белковый обмен и угнетают выработку АКТГ) как показания к при-

6—2656

менению АКТГ и кортикоидов, так и вызываемые ими психические нарушения сходны. Не подтвердилось высказывавшееся в начале 50-х годов мнение, что психозы вызывает только АКТГ (Айронс) или что АКТГ чаще, чем кортизон ведет к психическим нарушениям. Нам удалось найти в литературе лишь одно описание, в котором картина гиперкортикоизма и психоз, вызванный АКТГ (эйфория, а затем состояние спутанности с бредовыми идеями) были устранены последующим применением кортизона (Кат и сотр.)* Поэтому мы приводим общее описание влияния на психику этой группы лекарственных средств.

Наиболее часто АКТГ и кортизон вызывают изменения самочувствия и эмоционального состояния больных. Этот сдвиг обычно .выражается в появлении радостного, приподнятого настроения, ощущении бодрости, благополучия, ^подъема умственных и физических сил. Такие изменения наступают у большинства больных — обычно в первые дни после начала лечения.

Вопрос о том, является ли улучшение самочувствия результатом непосредственного стимулирующего действия АКТГ и кортизона или же представляет собой естественную психологическую реакцию больных на улучшение их соматического состояния, вызывает некоторые разногласия. В пользу точки зрения, что улучшение самочувствия и настроения является психологической реакцией больных на облегчение их страданий, свидетельствует то, что у большинства больных повышение настроения совпадает с улучшением общего их состояния, исчезновением болей, часто мучительных, беспокоивших их в течение ряда лет, или развивается вслед за соматическим улучшением. То, что иногда самочувствие больных улучшается уже в первые сутки после назначения лекарства, когда .никаких объективных изменений в их состоянии еще не произошло, также не свидетельствует против психогенного характера этой реакции: вера в лекарство, ожидание излечения (особенно в первые годы применения кортизона и АКТГ, когда их эффективность широко реекламировалась и преувеличивалась не только больными, но и врачами) нередко вызывает субъективное улучшение самочувствия больных при отсутствии объективно констатируемых изменений-Хофман и Сольмс описывают группу больных рассеянным склерозом, лечившихся преднизолоном, у которых отмечавшееся после начала лечения повышенное настроение исчезло, сменившись раздражительностью, плохим настроением, значительным увеличением количества жалоб после того, как в отделение была помещена больная истерией, отличавшаяся конфликтностью и эмоциональной неустойчивостью. У детей,

для которых причина их помещения в больницу не вполне ясна и нередко является психической травмой и которые, в отличие от взрослых, не возлагают особых надежд на лечение, не осведомлены о целебных свойствах лекарств и нередко относятся отрицательно к инъекциям, повышение настроения после назначения кортизона или АКТГ наблюдается редко. Однако далеко не у всех больных, у которых во время лечения развивается эйфория, удается объяснить ее как адекватную или внушенную психологическую реакцию.

Во-первых, у части больных, в течение некоторого времени получающих индифферентное вещество (плацебо) и не осведомленных о замене его активным препаратом, такая замена ведет к развитию эйфории даже в тех случаях, когда их общее состояние при этом остается прежним. Во-вторых, эйфория может сохраняться или возникать, когда лечение продолжается некоторое время, не давая эффекта, и когда, следовательно, скорее можно было бы ожидать отрицательной эмоциональной реакции. В-третьих, степень эйфории может быть настолько значительной, что она не может расцениваться только как психологическая реакция.

По-видимому, неправильно говорить во всех случаях о единой причине повышенного настроения больных. У некоторых из них речь идет об естественной психологической реакции, у других эйфория является результатом фармакологического действия АКТГ и кортизона, у третьих сочетаются оба эти фактора.

Обычно состояние таких больных, характеризующееся радостным, приподнятым настроением, ощущением силы и бодрости, ускорением темпа мышления и двигательной активности, разговорчивостью, болтливостью, уменьшением потребности во сне, уподобляют гипоманиакальным состояниям. Однако такая оценка, основанная на непосредственном клиническом наблюдении, не подтверждается результатами экспериментального исследования, проведенного Делеем и сотр. Эти авторы, исследовавшие 11 больных, испытывавших «экзальтацию умственных способностей», обнаружили, что эти больные с трудом и ошибками выполняли предложенные им задания. По их мнению снижение интеллекта, склонность к плоским шуткам и каламбурам, недостаточная критичность к своему состоянию, делает это состояние сходным с картиной легкой алкогольной интоксикации или с изменениями психики после операции ло-ботомии и поэтому в подобных случаях правильнее говорить не об эйфории, а о мории. Интересно отметить, что по сообщению Роума и Брейсленда родственники таких больных часто сравнивают их состояние с алкогольным опьянением, тогда как

6*

сами Роум и Брейсленд оценивали состояние этих больных как гипоманиакальное.

В качестве примера приведем больного С-ва (собственное наблюдение)."

Больной С - в С. К. 26 лет, «болеет ревматизмом с 6-летнего возраста, неоднократно стационарировался, в январе 1961 г. признан инвалидом II группы (комбинированный митральный порок сердца). Последний раз помещен в сельскую больницу 28.VI.61 г. В больнице наряду с глюкозой, аспирином, эуфиллином получал преднизон (всего 450 мг). Соматическое состояние больного не улучшилось, однако 5.VII.61 стал эйфоричным, словоохотливым, по рекомендации психиатра переведен 7.VIII.61 г. в психиатрическую больницу, где в течение нескольких дней был эйфоричен, словоохотлив, говорил много и с пафосом, рекомендовал перестроить медицинскую помощь в области, несмотря на ухудшение материального положения семьи (в связи с переводом больного на инвалидность) собирался помогать приятелям деньгами, соматических жалоб не высказывал, наряду с благодушием и беспечностью отмечались эмоциональная неустойчивость, раздражительность, бессонница. Через 4—5 дней эти изменения сгладились. (Собственное наблюдение).

Наряду с эйфорией могут — хотя и несколько реже — встречаться и другие эмоциональные изменения. Повышение настроения может сочетаться с грубостью раздражительностью у некоторых больных повышение настроения отсутствует и преобладают раздражительность, повышенная возбудимость, чувство внутреннего беспокойства, напряженности, тревога, боязливость, сочетающиеся с усилением двигательной активности — суетливостью, иногда речевым и двигательным возбуждением, агрессивностью по отношению к окружающим. Могут также наблюдаться ипохондричность, фобии, подавленное тоскливое настроение или апатия, безразличие с чувством расслабленности. Если у части больных появление подавленного настроения возникает после отмены лечения и возврата •прежних болезненных симптомов (кортизон и АКТИГ нередко вызывают лишь временное улучшение состояния больных, исчезающее с прекращением лечения) или при безрезультатности лечения и может расцениваться, подобно повышенному настроению, как психологическая реакция на отсутствие улучшения, то у другой части больных не удается установить связи между эффектом лечения и эмоциональной реакцией. Так, тревога, тоскливое настроение могут возникать у больных, несмотря на значительное улучшение их общего состояния.

Нередко наблюдается быстрая и немотивированная смена настроения — повышенное настроение сменяется подавленностью и тревогой, затем снова повышенным настроением и т. п.

На фоне изменений настроения и поведения могут возникать различные парестезии, отдельные эпизодические галлюцинации, деперсонализационные нарушения.

Все эти изменения, относимые обычно к легким нарушениям психики, могут сглаживаться при продолжении лечения, возобновляясь (не всегда) при назначении повторных курсов, но нередко они сохраняются длительно или нарастают, приводя к более тяжелым нарушениям — психозам в узком смысле этого слова. При этом, если в первые дни лечения наиболее частым симптомом является эйфория, то в дальнейшем она обычно начинает чередоваться с другими, перечисленными выше, Эмоциональными нарушениями, давая, таким образом, картину эмоциональной неустойчивости, быстрой смены состояний.

Частота психических нарушений по данным различных авторов колеблется в весьма широких пределах — от 0,7% до 36% и более. Следует заметить, что отчасти такое разнообразие объясняется разными критериями отбора — некоторые авторы учитывают только тяжелые психозы с резким возбуждением, галлюцинациями, бредом и т. п., тогда как другие включают в категорию психических нарушений и такие, как например, упорную бессонницу. Если включать сюда и все изменения настроения, то частота изменений может превысить 75%. Естественно, что частота собственно психозов значительно меньше и составляет в среднем от 1% до 3—4% по отношению к общему числу лечившихся, цифра все же весьма значительная. Однако некоторые авторы, лечившие численно большие контингенты больных, не отмечали у них тяжелых психозов.

Симптоматика психозов, вызываемых АКТГ и кортизоном, весьма разнообразна и включает в себя большинство симптомов и синдромов, наблюдаемых при психических заболеваниях. Все же, подобно тому, как при легких психических нарушениях преобладают изменения настроения, так и при психозах чаще наблюдаются аффективные синдромы, представляющие собой как бы количественное усиление этих изменений, в первую очередь, маниакальные и депрессивные состояния.

Маниакальные состояния могут не отличаться от классического маниакального состояния при маниакально-депрессивном психозе (повышенное настроение, отвлекаемость, ускорение течения мыслей, речевое и двигательное возбуждение). Выраженность этих изменений различна — от гипомания-кальнэго состояния до тяжелого маниакального возбуждения. Могут наблюдаться яркие слуховые и зрительные галлюцинации, приятный характер которых соответствует общему фону настроения больных. Так, например, одна из больных, описанных Клегхорном и Петти, слышала «божественную музыку», видела свою дочь в венчальном наряде, яркие картины и т. п. Нередко однако маниакальные состояния носят атипичный ха-

рактар — в эмоциональной сфере могут преобладать злобность и напряженность, больные испытывают слуховые галлюцинации неприятного характера, обнаруживают недостаточную ориентировку в окружающем, расстройства схемы тела, нарушения памяти, высказывают бредовые идеи отношения. Это дает основание некоторым исследователям говорить либо об «органическом фоне», на котором разбивается маниакальный синдром, либо о «шизоаффективных» психозах.

Точно так же и депрессивные состояния могут характеризоваться чувством тоски, заторможенностью, мыслями о неизлечимости заболевания, бесцельности жизни, бредовыми идеями самообвинения и отношения. Однако чаще чувство тоски сочетается с тревогой, раздражительностью, конфликтностью, двигательным беспокойством, приближаясь к картине ажитированной депрессии. Во время депрессивного состояния могут возникать и мысли о самоубийстве, при отсутствии достаточного надзора или, если появление депрессии не было замечено, больные могут покончить с собой. Так, Кирснер и Палмер сообщают о больной язвенным колитом, которая во время лечения неожиданно для окружающих покончила с собой, хотя соматическое ее состояние к этому времени значительно улучшилось. Могут наблюдаться также смена маниакального состояния депрессивным (или наоборот, — депрессии — маниакальным состоянием) или чередование маниакальных и депрессивных состояний. Такая смена может произойти и после окончания лечения, — известен, например, случай, когда больная, выписанная в легком гипоманиакальном состоянии, дома покончила с собой (наблюдение Льюиса и Флемингера).

Наконец, нарастанию чувства тревоги, беспокойства, внутренней напряженности соответствуют состояния психомоторного возбуждения, которое не укладывается в рамки ни маниакального, ни депрессивного состояния и иногда сопровождается галлюцинациями зрения или слуха. Больная Л-ва А. З., 23 лет, дробилыщица, с 1956 года страдает ревматизмом, перенесла 2 атаки суставного ревматизма, 16/X—62 г. поступила в областную больницу, где диагностирована активная фаза ревматизма, рецидивирующий эндомиокардит, комбинированный митральный порок, нарушения кровообращения II степени. После лечения (аспирин, пирамидон, сердечные, аскорбиновая кислота) общее состояние больной несколько улучшилось, однако в первых числах декабря стала замкнутой, отказывалась от приема пищи, от лекарств, говорила, что состояние ее безнадежно, она должна умереть, испытывала зрительные галлюцинации, ощущала как голова отделяется от тела. 6.XII—62 г. переведена в психиатрическую больницу, где галлюцинации и расстройства схемы тела не возобновлялись^ больная была спокойна, но настроение оставалось несколько сниженным, говорила мало, неохотно, тихим голосом, объясняет подавленное настроение плохим состоянием здоровья («такое здоровье не веселит») 5.1—63 на-

чато лечение АКТГ (20 ед. в день). На 6-й день лечения (10.1—63) стала злобной, отказывалась от еды, заявляя, что она отравлена, пыталась бежать из отделения, следующие 2 дня — в состоянии двигательного возбуждения, недоступна контакту, волосы распущены, взгляд бессмысленный, то набрасывается с кулаками на больных, на врача, то стонет, вздыхает, обнимает врача со словами: «мне Вас жалко, вы все умрете». Просит убить ее, «вставить ей нож в сердце» — «я это застужила». Отказы от еды. плохо спит.

12.1.63 АКТГ отменен и через день возбуждение стихло, больная вновь спокойна, несколько депримирована, сообщила, что во время возбуждения слышала мяуканье, «кричал козленок», но знает, что «это были голоса». О своем состоянии в эти дни почти не рассказывает. После комбинированного лечения аминазином и фенамином депрессия сгладилась, выписана 3.11.63 психически здоровой. Соматическое состояние за время пребывания в психиатрической больнице не изменилось (собственное наблюдение). Синдромы расстройства сознания считаются менее характерными для осложнений, вызываемых кортизоном и АКТГ, однако и у этих больных наблюдаются, и описывались рядом авторов, типичные делириозные состояния с дезориентировкой в окружающем, преимущественно зрительными, но также слуховыми, тактильными галлюцинациями, «профессиональным бредом». Такие делириозные состояния могут возникать не только у больных, не обнаруживавших до назначения лечения никаких психических нарушений, но и у больных с органическим психосиндромом. Так, Гофман и Сольмс описывают типичный делирий у больной рассеянным склерозом с картиной эйфорического слабоумия (синдром, чаще других наблюдающийся у этой категории больных).

Больная Г-ва М. М._ф 56 лет, около 9 лет страдает бронхиальной астмой, неоднократно лечилась в стационаре. С 1.IX по 10.XI принимала преднизон (всего около 1400 мг), но приступы оставались частыми. 11.XI — 61 г. поступила в городскую больницу, где 14.XI (после 3-дневного перерыва) снова получила 20 мг преднизона. В ту же ночь появилась дезориентировка в окружающем, считала, что она находится у себя дома, спавшую рядом больную принимала за своего внука, будила ее, искала лекарство, руководствуясь расположением мебели у нее в комнате, — протягивала руку, в которой ничего не было, утверждая, что держит в руках коробочку с аст-матолом. Когда к больной обращались, у нее на некоторое время восстанавливалась ориентировка, она понимала, что «бредила», но затем описанные явления возобновлялись. Днем 15.XI поведение правильное, преднизон отменен, в ночь на 16.XI снова дезориентирована, не знает, где она находится, но это состояние было более кратковременным и в последующие дни не повторялось. Частота приступов бронхиальной астмы в этот период оставалась «прежней. (Собственное наблюдение).

Более глубокие нарушения сознания по типу аментивного синдрома также могут возникать во время лечения АКТГ и кортизоном, но наблюдаются значительно реже, чем делириозные состояния.

Кроме аффективных синдромов и синдромов нарушения сознания АКТГ и кортизон вызывают и параноидные или гал-

люцинаторно-параноидные синдромы, протекающие на фоне ясного сознания. Больной Ал-в К. И., 44-х лет, по профессии учитель, с 15 лет страдает ревматизмом, неоднократно стационарировался, с 1957 года инвалид II группы. Последний раз стационарирован в терапевтическое отделение областной больницы 21.VI—62 г. с жалобами на одышку, кровохаркание, боль в правой половине грудной клетки. При обследовании отмечены цианоз губ, стопы и голени отечны, пульс аритмичный 100 в 1 мин., расширение границ сердца влево и вверх, систолический и диастолический шум на верхушке, акцент II тона на легочной артерии, в легких — влажные хрипы в нижних и задних отделах, больше справа, печень на 4 см выступает из-под реберной дуги. Анализы мочи и крови без особенностей, баночная проба отрицательна. После лечения (строфантин с глюкозой, аспирин, хлористый кальций) салициловая кислота, фонурт, пенициллин) состояние больного значительно улучшилось — исчезли отеки, кровохарканье, застойные явления в легких, сократилась печень, улучшился пульс. После улучшения назначен (12.VI 1.62 г.) преднизолон, сначала по 10 мг, а затем по 5 мг в день (всего получил 104 мг). Через неделю — 19.VII—62 г. поведение больного изменилось: появилась подозрительность, отвечал не на все вопросы, говорил, что врачи следят за ним. написал врачам письмо, в котором говорилось «хватит играть в прятки... разберемся в этом деле, кто это организует вместо лечения человека издевательство над ним». Был назначен аминазин (150 мг в день), однако больной оставался подозрительным, отказывался от обследования, попросил у официанта вилку «чтобы иметь ее на всякий случай». 23.VII 62 г. доставлен в психиатрическую больницу, где оставался подозрительным, напряженным, все действия и слова больных и персонала относил к себе, полагает, что его испытывают с какой-то целью, может быть для лечения, когда врач заходит в палату, совершает какой-нибудь жест и т. п., произносит: «Реагирую», «замечаю». Через 5 дней подозрительность и идеи отношения исчезли, хотя продолжал считать, что в областной больнице его действительно подвергали проверке. Все это время соматическое состояние больного оставалось таким же, как и до назначения преднизолона. Анализы мочи, крови, спинномозговой жидкости без особенностей. Получал глюкозу с коргликоном, хлористый кальций, аспирин, про-пазин (50 мг в день). Выписан родным 11.VIII.62 г., прислал письмо, в котором благодарил врачей и персонал за чуткость и внимательное отношение к нему. (Собственное наблюдение).

В экспериментах на животных было показано, что АКТГ и кортизон могут вызвать «экспериментальную кататонию» с обездвиженностью, длительным сохранением позы, в том числе искусственно приданной. Аналогичные состояния кататонического ступора могут наблюдаться и в клинике: больные в этих случаях лежат неподвижно, в одной и той же позе, не отвечают и не реагируют на вопросы (мутизм), не принимают пищи, сопротивляются попыткам изменить их положение в постели (негативизм) или напротив длительно сохраняют приданное им положение (восковидная гибкость). Судорожные припадки, обычно по типу генерализованных припадков с потерей сознания, тонической и клонической фазой, развиваются во время лечения кортизоном и АКТГ чаще у детей, у которых судорожный порог ниже чем у взрослых, у

больных с органическими поражениями головного мозга или при присоединении добавочных вредностей: злоупотребления алкоголем, приема больших количеств жидкости или соли. Припадки могут быть единичными, но возможно и развитие серий припадков или эпилептического статуса, который может окончиться смертью больного. Иногда развитию судорожных припадков предшествует делирий, но чаще состояния расстроенного сознания возникают после серии припадков. Возможны как сумеречные состояния сознания, так и делириоз-ные состояния; обычно кратковременные— 1—3 дня, но иногда на фоне психоза возобновляются припадки и в этом случае длительность психоза может достигать нескольких недель. Эти постприпадочные психозы обычно заканчиваются выздоровлением. Однако Мозиконаччи описал наблюдавшуюся им девочку 5 1/2 лет, у которой после выхода из комы, последовавшей за единственным припадком, развилась картина тяжелого слабоумия.

Психозы, вызванные кортизоном и АКТГ, сравнительно редко исчерпываются картиной одного синдрома, будь то маниакальный, депрессивный, делириозный, параноидный или судорожный синдром. Чаще наблюдаются либо картины с пестрой обильной психопатологической симптоматикой, не укладывающейся в рамки одного определенного синдрома, либо последовательная смена различных синдромов. На фоне дезориентировки или, напротив, ясного сознания, возникают различные галлюцинации — зрительные, слуховые, обонятельные, тактильные, деперсонализация и дереализация, нарушения памяти, конфабуляции, отрывочные бредовые идеи отношения, преследования, самообвинения, иногда величия, ипохондрический бред, ускорение темпа речи со стереотипиями, странными, причудливыми ассоциациями, паралогичностью; двигательное возбуждение сменяется ступором или отдельными кататоническими симптомами, разнообразными эмоциональными нарушениями. В других случаях, более или менее «чистые» синдромы быстро сменяют друг друга: маниакальное возбуждение сменяется кататоническим ступором, а этот последний — депрессией; параноидный синдром — маниакальным, а затем кататоническим возбуждением с «галлюцинациями и отрывочным бредом и т. п., — все это без какой бы то ни было определенной последовательности. Именно эту полиморф-ность симптоматики, ее фрагментарность, быструю смену синдромов многие авторы считают характерными чертами психозов, возникших во время лечения АКТГ и кортизоном.

Больная К-ко Ф. И., 49 лет, домашняя хозяйка, находилась в Читинской областной психоневрологической больнице с 3.X по 15.XI—61 г. Две сестры больной болели психически — одна из них во время болезни

покончила с собой, вторая 2 месяца лечилась в психиатрической больнице, выздоровела. Сама больная в -детстве развивалась нормально, перенесла корь, дизентерию, в 20 лет — малярию. В школе не училась, неграмотна. Работала в колхозе, после замужества не работает, имеет 7 здоровых детей. Всегда была спокойной, трудолюбивой, достаточно сообразительной, экономная хозяйка, хорошо шьет. Отношения с семьей хорошие. С 1950 года страдает бронхиальной астмой, но до 1959 года приступы удушья были редкими и за помощью к врачам не обращалась. В 1959 году в связи с учащением приступов была помещена в районную больницу, где высказывала опасения, что муж в ее отсутствие женится на другой, что сын заблудился, однако по возвращении из больницы никаких странностей в поведении не было. В 1961 году приступы бронхиальной астмы вновь участились, лечилась в районной, а с 15.IX в областной больнице с диагнозом бронхиальная астма. 20.IX—61 г. начато лечение АКТ Г по 20 ед. в день, на 5-й день, лечения появились неправильности в поведении: больная то плакала, то смеялась без видимой причины, испытывала страхи, принимала странные позы. В этот же день доза АКТ Г увеличена до 30 ед. в день. Состояние больной ухудшилось, перестала спать, говорила, что внутри у нее все останавливается, что она умирает, в животе что-то шевелится, наверное, солитер, диктовала завещание; врача называла змеем, говорила, что его «черти нарисовали». 2.X лечение АКТГ прекращено (всего получила 325 ед., в последний день — 15 ед.) и больная 3.X переведена в психиатрическую больницу.

При поступлении и первые дни в больнице больная возбуждена, бежит по палате, перепрыгивает с койки на койку, кривляется, гримасничает, принимает вычурные позы, оказывает сопротивление осмотру, делает противоположное требуемому (на просьбу подать руку прячет ее за спину и т. п.). Многоглаголива, речь бессвязна, отрывочна, на вопросы почти не отвечает. Испытывает зрительные галлюцинации: видит ярко окрашенных чертей и змей, странных животных, китайцев, которые бегают вокруг и прямо по ней, за окном — каких-то незнакомых мужчин, ощущает неприятный запах, чувствует, что в животе что-то шевелится — «червь или хоре́к». Говорит, что делает то, что заставляет ее делать бог, то молится, то ругает бога, высказывает отрывочные идеи отравления («в пище отрав»), преследования («отца моего убили, теперь и за мной гонятся»), виновности («есть не буду, — не заслужила, закопайте меня под снегом»). Настроение часто меняется, — то тревожна, плачет, то громко смеется. Такое состояние продолжалось 10 дней с коротким перерывом (6 и 7.X), во время которого была растерянной, не могла понять, что с ней случилось, как она попала в психиатрическую больницу. С 13.X возбуждение прекратилось, больная стала отвечать на вопросы, сохранила довольно полное воспоминание о своих переживаниях. Сообщила, что в областной больнице ей казалось, что у нее «оторвались сосуды сердца», кровь заполнила брюшную полость, чувствовала как увеличивается ее живот, вместо палаты видела то озеро с плавающими по нему кораблями, то идущие поезда. Об обстоятельствах перевода в больницу не помнит. Быстро восстановилась критика к перенесенному, но еще в течение около 2-х недель сохранялся несколько повышенный фон настроения, сочетавшийся с обидчивостью, плаксивостью, слова и замечания окружающих относилась к себе. К концу октября эти нарушения сгладились, выписана психически здоровой.

Как во время пребывания в областной больнице, так и в психиатрической общее состояние больной оставалось удовлетворительным, температура нормальна, анализы мочи и крови без особенностей. В легких — коробчатый звук, единичные сухие хрипы, тоны сердца приглушены, пульс 64—80 в 1 минуту, ритмичный, АД 100—110/60—70 мм рт. ст. Приступ бронхиальной астмы отмечен 27.IX; неврологически — признаков органического поражения ЦНС нет (собственное наблюдение).

***00**

Таким образом психоз с чрезвычайно пестрой и яркой симптоматикой развился у больной на 5-й день лечения АКТГ и продолжался 3 недели, в том числе почти 2 недели (а если учитывать и период, во время которого сохранялась эмоциональная неустойчивость и повышенная готовность к бредообразованию, то около 4 недель) послеотмены АКТГ.

Соматические изменения при психозах, вызванных кортизоном и АКТГ — за исключением имевшихся и до их назначения симптомов основного заболевания, — весьма скудны и непостоянны. Могут наблюдаться симптомы повышения тонуса симпатической нервной системы, признаки гиперкортикоизма: лунообразное лицо, появление оволосения на руках, ногах, лице, *acne vulgaris* (синдром Иценко—Кушинга), но они не всегда сопровождаются психическими нарушениями и, напротив, могут отсутствовать у больных с изменениями психики.

На ЭЭГ чаще отмечается замедление основного ритма, появление тэта- и дельта-волн, а также пароксизмальные разряды медленных или быстрых потенциалов.

Изменения ЭЭГ также не коррелируют с психическими нарушениями. Не удалось обнаружить зависимости между появлением психических изменений и данными лабораторного исследования, в том числе, содержанием сахара, азота, балансом электролитов, выделением 17-кетостероидов, тестом Торна. Психические нарушения чаще появляются в начале лечения АКТГ и кортизоном — иногда в первые дни или даже после первых инъекций, но в общем — в первые 2—4 недели после начала лечения, хотя возможно появление их и в более поздние сроки. Начало может быть как постепенным, когда незначительная эйфория, колебания настроения, подавленность и т. д. нарастают, приобретая характер выраженных психозов с разнообразной, описанной выше, симптоматикой, так и острым, когда внезапно появляются состояние выраженного возбуждения, припадки, суицидальные попытки, расстройство сознания и т. и. Большим разнообразием отличаются также течение и длительность психозов. Наряду с кратковременными психозами, исчезающими в течение нескольких дней после отмены лечения, а иногда после снижения дозировок или даже, несмотря на продолжение лечения, наблюдаются и более затяжные психозы — продолжающиеся несколько недель или месяцев, несмотря на прекращение лечения. Возможны как колебания в течении психозов, так и течение в виде коротких психотических эпизодов, разделенных светлыми промежутками. Однако такой тип течения описывался редко, и, по-видимому, представляет собой исключение. Исход психозов, в том числе и «при более затяжном их течении, благоприятен,

больные выздоравливают даже 'без применения специального лечения. В случаях, когда психические нарушения сохраняются или нарастают спустя ряд месяцев или годы после прекращения лечения, обычно речь идет о психических заболеваниях не вызванных лекарствами, а лишь о провоцирующей их роли, об обострении начавшегося ранее психоза под влиянием (или во время) лечения, либо просто о совпадении начала психоза с периодом лечения кортизоном или АКТГ.

В качестве примера упомянем больную, описанную Ден-кером и сотр- Эта больная в прошлом около 2-х лет находилась в психиатрической больнице по поводу шизофрении, но затем в течение 7 лет не обнаруживала никаких признаков психического заболевания и была признана здоровой обследовавшими ее врачами. Во время лечения кортизоном появилась депрессия с идеями самообвинения. Через 10 дней (после начала лечения) кортизон был отменен, однако больная оставалась беспокойной, затем появились подозрительность, обильные слуховые галлюцинации, постепенно больная перестала отвечать на вопросы, стала неряшливой, утратила интерес к окружающему. Через 1 1/2 года после начала психоза по-прежнему оставалась в психиатрической больнице, обнаруживая типичную картину шизофренического слабоумия.

У этой больной, по-видимому, речь шла о провокации рецидива шизофрении под влиянием кортизона.

Точно так же в приводимом ниже наблюдении, связь психоза с лечением весьма сомнительна.

Больная Ш-ва В. Ф., 37 лет, учительница, в 1956 г. — ангины с высокой температурой, в 1959 году диагностирован ревматизм, признана инвалидом II группы. В ноябре 1961 года состояние ухудшилось, 9.XI—61 г. поступила в железнодорожную больницу г. Читы, где диагностирована активная фаза ревматизма, комбинированный митральный порок с преобладанием стеноза. С 20 по 26.XII получала АКТГ по 30, а затем 40 единиц в день, а с 27.XII преднизон по 5 табл. в день. Через 7 дней (26—27—XII— 61) появилась тревога, растерянность, непрерывно считает пульс, говорит, что умирает, просит разрешения проститься с родными. 31.XII—61 преднизон отменен (всего получила 270 ед. АКТГ и 20 таблеток преднизона), но состояние больной не улучшалось и она переведена (3.1.62) в психиатрическую больницу, где пробыла около года — до 30.XII—62. Первое время тревожна, слышит голоса неприятного содержания, ее называют «скелетом», «хорьком» и т. п., высказывает бредовые идеи самообвинения (она воровка, изменница, внушила себе болезнь, незаконно получает пенсию) и преследования (ее хотят отравить, уничтожить, проделать над ней эксперименты, врачи — это прокуроры в белых халатах). В апреле—мае постепенно исчезла тревога, разговаривала неохотно, раздраженно, иногда высокомерно, галлюцинации прекратились, изменился характер бреда: стала утверждать, что ничего нет — нет государств, фабрик, заводов, учреждений, городов, рек, озер, профессий и т. д., удивлялись, откуда берутся в больнице пища, халаты, постельное белье. Громко рассуждает о том, как произошла земля, горы, люди, вода, почему звезды расположены далеко от земли, утверждает, что она появилась на свет без содействия родите-

лей, что все школьные сведения неверны и детей надо переучивать заново. Затем стала говорить, что у нее нет внутренних органов, остались только глаза, уши, рот и нос. Говорит об этом совершенно спокойно, иронически усмехается, когда ей указывают на нелепость ее высказываний. Держится высокомерно, всегда в стороне от больных. Лечение (противоревматическое, общеукрепляющее аминазин, гипогликемические дозы инсулина) эффекта не дало. Выписана родными без улучшения (собственное наблюдение).

Начало психических расстройств у этой больной совпало с началом лечения преднизолоном, однако дальнейшее хроническое течение заболевания, трансформация синдрома с появлением спустя длительное время после отмены лечения новых психотических симптомов не позволяют считать этот психоз лекарственным. Можно говорить, и то с осторожностью, **■** о провоцирующей роли лечения. На вопрос о том, следует ли расценивать этот психоз как ревматический или как шизофрению, мы не останавливаемся, т. к. это не относится к нашей задаче — описанию психозов, вызванных АКТГ и кортикостероидами.

Благоприятное в целом течение психозов, вызванных АКТГ и кортизоном, однако весьма относительно. Выше мы уже отмечали возможность летального исхода эпилептического статуса, появление после выхода из постприпадочной комы глубокого слабоумия, самоубийства, совершаемые больными в состоянии депрессии, наконец, возможность рецидива перенесенного в прошлом психического заболевания с неблагоприятным дальнейшим течением или нарастание тяжести уже имеющегося психического заболевания.

Связь между продолжительностью лечения и сроками его отмены с одной стороны и длительностью психических нарушений с другой при психозах; вызываемых АКТГ и кортизоном, менее отчетлива, чем при ряде других лекарственных психозов. Описаны случаи, когда психоз, возникший после однократного введения кортизона, продолжался несколько недель (Тре-суэн), напротив, больные продолжавшие получать АКТГ или кортизон уже на фоне развившегося психоза могут поправляться в течение нескольких дней после прекращения лечения или даже до его окончания. Такое разнообразие отчасти может быть связано с тем, что вызванные АКТГ и кортизоном нарушения гормонального равновесия восстанавливаются лишь постепенно, отчасти же с тем, что далеко не во всех случаях, где возникновение психоза связывается с лечением, лекарства действительно являются причиной психических нарушений.

Так, у одной из больных описанных Тресуэном, начало психоза совпало с инфекцией мочевых путей, а окончание психоза — с ее прекращением. Хотя больная получала в этот пе-

риод~кортизон и отнесена автором в группу больных с психическими нарушениями, вызванными кортизоном, более вероятно предположение, что психоз у нее был вызван инфекцией, а кортизон, не имевший к психозу прямого отношения, естественно не оказал влияния на его течение.

Все же можно отметить, что продолжение лечения после начала психоза чаще ведет к нарастанию психических нарушений. Из наших 7 больных у 6, которым лечение было отменено в первые же дни после появления психических нарушений, выздоровление наступило через несколько дней, только у больной, продолжавшей получать возрастающие дозы АКТГ после начала психоза, психоз продолжался несколько недель после отмены АКТГ (больная К-о, см. выше).

Возобновление лечения не всегда ведет к рецидиву психических нарушений, но у части больных в этих случаях развиваются повторные психозы.

Вероятность появления психических нарушений выше у больных, которые обнаруживали такие изменения во время предыдущего курса лечения, и особенно велика, если лечение возобновляют после небольшого — в несколько дней или недель — перерыва. Поэтому, во избежание осложнений, лечение кортизоном и АКТГ лучше не повторять (больным, перенесшим лекарственный психоз) или проводить его осторожно, тщательно наблюдая за психическим состоянием больных, лучше — после длительного — в несколько месяцев — перерыва.

Несмотря на то, что кортизон и АКТГ не вызывают у больных явлений привыкания (потребности в повышении доз, влечения к приему препаратов), отмена их, особенно после продолжительного лечения, может вести к нарушениям, сходным с синдромом абстиненции.

В более легких случаях через 24—48 часов после прекращения лечения развиваются головные боли, тошнота, повышенная утомляемость, снижение или отсутствие аппетита, бессонница, которые в течение нескольких дней нарастают, а затем постепенно сглаживаются. Полное исчезновение этих симптомов наступает через 1—2 недели, но может затягиваться и на более длительные сроки — до 1—2 месяцев. В отличие, например, от морфинной абстиненции, абстиненция после отмены АКТГ и кортизона не сопровождается выраженными изменениями температуры, пульса, артериального давления. После отмены лечения могут наблюдаться и более тяжелые нарушения — генерализованные судорожные припадки, в том числе, повторные с последующими сумеречными состояниями и психозы в виде синдромов нарушения сознания, ажитированной меланхолии. Именно после отмены кортизона. Мозиконаччи и сотр. наблюдали у девочки 5 1/2 лет судорожный припадок,

сменившийся коматозным состоянием, по выходе из которого обнаружилась картина тяжелого слабоумия.

Депрессивные состояния, возникающие после окончания лечения, -не всегда являются результатом абстиненции — они могут быть и психогенно обусловленными (реакция больных на безрезультатность лечения или рецидив симптомов основного заболевания).

Диагностика психических ^нарушений, вызываемых АКТГ и кортизоном, может представлять значительные трудности. Помимо уже отмеченных возможности провокации под влиянием лечения эндогенных психозов (шизофрении, маниакально-депрессивного психоза) или их совпадения с ^периодом лечения» часто трудно решить вопрос о том, вызваны ли психические нарушения лекарствами или основным заболеванием, по поводу которого лечение было назначено. Два заболевания, при которых чаще всего назначаются АКТГ и кортизон — ревматизм и диссеминированная красная волчанка — и при лечении которых чаще всего наблюдаются и психозы, вызванные этими лекарствами, нередко сами вызывают психозы, но клинической картине неотличимые от психозов, вызываемых кортизоном и АКТГ. Эти психозы описывались задолго до появления гормональных препаратов и так как частота их по данным различных авторов варьирует в.весьма широких пределах (так, при красной волчанке частота психозов составляет от 9 до 52%), то трудно сказать, изменилась ли она после введения в практику АКТГ и кортизона. К тому же лечение может ока* зать двойственное действие — с одной стороны улучшение общего состояния больных может уменьшить частоту соматогенных психозов, с другой само лечение способно вызывать психические и./р^шекия.

В настоящее время различие соматогенного психоза и психоза, вызванного лечением кортизоном и АКТГ, основывается на установлении связи во времени между назначением и отменой лечения и началом и окончанием психоза. В пользу лекарственного происхождения психоза свидетельствует также и возникновение психических нарушений при отсутствии в этот период изменений соматического состояния больных или его улучшении. Однако эти критерии весьма относительны и не могут служить неопровержимым доказательством того, что психические нарушения действительно вызваны лечением.

Мы привели описание больной Л-ой, у которой психические нарушения развились остро, после улучшения ее общего состояния, которое в течение примерно 2-х недель до развития психоза оставалось стационарным. В это время был назначен преднизон, но по причинам технического характера больная его не получала.

Психические нарушения исчезли в первые же дни после перевода больной в психиатрическую больницу, где ей вскоре был назначен АКТГ. Через несколько дней психическое состояние больной резко ухудшилось, отмена АКТГ сопровождалась быстрым улучшением. Если бы эта больная получила назначенный ей врачом преднизон, то, по всей вероятности, первый психотический эпизод был бы расценен как следствие лечения. В пользу такого диагноза говорили бы: острое начало психоза через несколько дней после начала лечения и его исчезновение после перевода в другую больницу (и прекращения лечения), повторное ухудшение вслед за возобновлением лечения и снова улучшение после его отмены, отсутствие сдвигов в соматическом статусе больной. Но так как больной не дали лекарства, ее первый психотический эпизод мог быть только следствием основного заболевания (ревматизма). Этот пример ясно показывает, как трудно и порой практически невозможно решить вопрос о причине, вызвавшей психические нарушения. В сомнительных случаях лучше прервать лечение, учитывая возможность дальнейшего ухудшения психического состояния больных при его продолжении, если психоз был вызван лекарством. Если лечение прервано в первые же дни после начала психоза, а состояние больных продолжает ухудшаться, то связь психоза с лечением представляется сомнительной и оно может быть возобновлено.

Механизм возникновения психозов, вызываемых кортизоном и АКТГ, до настоящего времени остается «невьясненным, хотя количество гипотез, выдвинутых различными исследователями, достаточно велико.

Психические нарушения не могут быть объяснены простой передозировкой, так как больные обычно получают терапевтические дозы препаратов. Хотя нарушения психики с несколько большей частотой наблюдаются у больных, получающих более высокие дозы, однако такая корреляция вовсе не обязательна. Так, по данным Рагана в группе из 69 больных, получавших большие дозы кортизона или АКТГ, психические нарушения появились в 35% случаев, а из 31 больного, лечившегося малыми дозами — в 41 % случаев. Психозы нередко возникают при проведении повторных курсов лечения у больных, перенесших первые курсы без осложнений, хотя дозы при этом остаются такими же или даже ниже, чем во время первых курсов. Точно так же имеет значения и суммарная доза препарата — об этом достаточно ясно свидетельствует большая частота психозов в первые дни и недели лечения. Не удалось также установить связи между длительностью и тяжестью соматического заболевания и развитием психоза при назначении кортизона или АКТГ. Правда, как мы отмеча-

ли, выше, разграничение соматогенного лекарственного психоза может представлять значительные трудности. Психозы, возникающие во время значительного ухудшения соматического состояния больных, например, в терминальном периоде, при присоединении дополнительной инфекции и т. п., обычно расцениваются как соматогенные, хотя исключить роль лекарства в этих случаях порой не менее трудно, чем исключить роль соматического заболевания при психозах, расцениваемых как лекарственные. Все же даже «наличие признаков органического заболевания ЦНС, в том числе наличие органических изменений головного мозга, обнаруживаемых на секции, не коррелирует с частотой психических нарушений. Весьма неопределенны и данные о связи между характером основного заболевания и частотой психических нарушений. Так, Малиц и сотр. не нашли психических нарушений у группы молодых солдат, лечившихся кортизоном и АКХГ по поводу серозного гепатита и высказывают на этом основании предположение, что для возникновения психозов необходимо наличие хронического заболевания. Неоднократно отмечалась и большая частота психозов у больных диссеминированной красной волчанкой и ревматизмом. Но такая зависимость подтверждается далеко не всеми авторами, психические нарушения могут возникать и при ряде других заболеваний—язвенном колите, бронхиальной астме и др. и даже у здоровых людей, принимавших кортизон и АКХГ в целях эксперимента. Следует иметь в виду (помимо частоты, психозов, вызываемых ревматизмом и волчанкой и не зависящих от лечения), что эти препараты наиболее широко применяются именно при лечении ревматизма и красной волчанки. Понятно, по этому значительное число описаний, относится к 'больным, страдающим этими заболеваниями, точно так же как психические нарушения при применении противотуберкулезных препаратов наблюдаются почти исключительно у больных туберкулезом, отравление барбитуратами — у лиц ими злоупотребляющих и т. -п. Но из того, что определенные заболевания являются показанием к назначению того или иного препарата вовсе не следует, что они способствуют развитию психических нарушений, вызываемых этими препаратами. Можно наблюдать часть 'больных с измененной реактивностью, обнаруживающих непереносимость почти к любому лекарству, но, во-первых, эта непереносимость далеко не всегда выражается в психических нарушениях, во-вторых, сущность этой измененной реактивности также неясна.

Роль наследственной отягощенности, характерологических особенностей личности, перенесенных в прошлом психических заболеваний также не доказана. Психозы при применении кор-

тизона и АКТГ, разумеется, могут развиваться у больных с нервно-психическими нарушениями или происходящих из наследственно отягощенных -семей, «о они возникают и у лиц, не обнаруживавших в прошлом никаких особенностей и с неотягощенной наследственностью. Наличие скрытого предрасположения не может быть отвергнуто, но и ничем не доказано. С другой стороны, лица эмоционально неустойчивые могут переносить лечение без каких бы то ни было осложнений- Хорошо известны также случаи, когда назначение кортизона и АКТГ не оказывало никакого влияния на больных с психическими заболеваниями, например, у больных с волчанкой, у которых психоз развился до начала лечения, применение гормональных препаратов может не изменять ни течение, ни симптоматику психоза. Кортизон и АКТГ могут и улучшать состояние психически больных и нашли свое применение при лечении ряда психических заболеваний, (см. ниже).

Особенности личности, ее склонности, интересы, опасения и т. д. могут находить свое отражение в симптоматике психоза — в конкретном содержании галлюцинаций, бредовых идей, может происходить и заострение или развитие во время психоза присущих данной личности черт. Отражение в психозе черт личности давно известно, в той или иной степени наблюдается при большинстве психических заболеваний самой различной этиологии и не говорит о причинно-следственной зависимости между особенностями личности и психозом.

Не имеет, по-видимому, существенного значения пол и возраст больных. Отдельные указания на роль пубертатного периода и климакса до настоящего времени не подтверждены.

Пытались объяснить возникновение психических нарушений повреждением нервных клеток или поражением сосудов головного мозга под влиянием кортизона и АКТГ. Наличие таких изменений обнаружено в экспериментах на животных, но обычно наблюдалось при применении доз, значительно превышающих (в расчете на 1 кг веса) дозы, применяемые в клинике. Наличие анатомических нарушений при синдроме Иценко-Кушинга не доказывает, что такие же нарушения вызывает кортизон и АКТГ. К тому же, появление у больных во время лечения синдрома гиперкортикоизма, сходного с синдромом Иценко-Кушинга, далеко не всегда сопровождается появлением психических нарушений, а эйфория и маниакальные состояния, частые у больных, лечавшихся кортизоном и АКТГ практически не встречаются при болезни Иценко-Кушинга. В клинике АКТГ и кортизон не вызывают сколько-нибудь значительных изменений мозгового кровотока, потребления головным мозгом кислорода, сопротивления, сосудистой стенки (определения по методике Кети и Шмидта). Свертываемость кро-

ви повышается, но связь повышенной свертываемости крови с психическими нарушениями не доказана.

Гипотезы, связывающие психические нарушения с изменением проницаемости гемато-энцефалического барьера (согласно одной из них АКТГ и кортизон изменяют проницаемость ГЭБ, согласно другой — увеличение проницаемости ГЭБ обусловленное различными патологическими факторами делает возможным проникновение в головной мозг кортизона и АКТГ, которые в обычных условиях не проникают в него) не доказаны.

Снижение судорожного порога под влиянием кортизона и АКТГ показано также в эксперименте на животных, причем влияние на судорожный порог одного и того же препарата не всегда одинаково. Так, в опытах итальянских исследователей Крепакса и Вольта было показано, что кортизон, действуя непосредственно на кору головного мозга, облегчает возникновение и распространение судорожных разрядов, но оказывает противосудорожное действие, если не нарушены связи коры с ретикулярной формацией и бульбарным отделом. Механизм развития судорожных припадков под влиянием АКТГ и кортизона в клинике не вполне ясен, что касается других психических нарушений, то они вообще не могут быть объяснены изменениями судорожного порога.

Из обменных процессов, происходящих в организме, наибольшее внимание уделялось изучению баланса электролитов и воды. Неоднократно отмечали роль снижения содержания калия в организме и рекомендовали дачу калия для профилактики психических нарушений. Однако ни определения содержания натрия и калия и их соотношения, ни назначение калия не дали постоянных результатов. У некоторых больных таким путем удавалось улучшить психическое состояние, но большинство авторов не нашло зависимости между гипокалиемией и психозом. Большинство больных с психическими нарушениями, вызванными кортизоном и АКТГ, которых наблюдали Кларк, Куортон и сотр. получали профилактически большие количества калия с пищей.

Также не доказаны влияние кортизона и АКТГ на белковый, углеводный и жировой обмен в головном мозгу, как, впрочем, и сама возможность их проникновения в головной мозг через неповрежденный гемато-энцефалический барьер.

Указание на сходство действия кортизона и АКТГ с действием стимуляторов ЦНС (фенамина и др.) — их способность вызывать эйфорию — не доказывает сходства в механизмах действия. Состояния эйфории вызывает и морфий, механизм действия которого отличен от механизма действия стимуляторов. В литературе упоминается и «морфиноподобное» действие

7*

Q9

кортизона и АКТГ — сходство опять-таки устанавливается на основании их способности вызывать эйфорию.

Проф. И. Г. Равкин высказал предположение, что в генезе психических нарушений, вызываемых АКТГ и кортикостероидами (как и в генезе других лекарственных психозов) играют роль аллергические реакции. В пользу этого предположения свидетельствует, по его мнению, то обстоятельство, что АКТГ чаще вызывает психические нарушения у больных ревматизмом, при котором аллергия играет важную роль. Напротив, при заболеваниях не аллергических — как например, болезни крови, пузырчатка, психические нарушения при применении АКТГ и кортикостероидов чрезвычайно редки.

Роли аллергии при психических^заболеваниях последние годы уделяется большое внимание. Вопрос этот, несомненно, заслуживает дальнейшего изучения, но пока доказательств в пользу этого предположения недостаточно. Наиболее вероятное предположение — нарушение гормонального равновесия, поскольку речь идет о гормональных препаратах. Каков характер этого нарушения до настоящего времени неизвестно. Различные предположения, как например, роль нарушения равновесия между андрогенами и глюкокортикоэстроидами, глюко- и минералокортикоидами пока не доказаны. Выше уже упоминалось, что синдром Иценко-Кушинга и психические нарушения не коррелируют. Попытки лечения психозов тестостероном, дезоксикортикостеронацетатом не дали положительного эффекта, равно как и определение выведения 17-кортикостероидов.

Различные психологические теории (реакция на соматические изменения, провоцирующая роль психэгии, неосознанная боязнь выздоровления, усиление влечений и нарушение защитных механизмов «я», изменения «порога поведения» и т. д.) отчасти не доказаны, отчасти вообще^посят спекулятивный характер. Ситуация, — ожидание магического действия, вера во врача и лекарство, чувство, что над ним (больным) производят эксперимент, различные психотравмирующие факторы, не связанные непосредственно с заболеванием и лечением, играют некоторую роль. Так например, иногда психоз развивается непосредственно вслед за психогенией. Однако только психологические факторы не могут объяснить ни всех случаев возникновения психозов, ни многообразия их симптоматики и течения. — Так как механизм развития психических нарушений при применении кортизона и АКТГ остается невыясненным, невозможна и профилактика этих нарушений. Обычно рекомендуют воздерживаться от назначения этого лечения при наличии нервно-психических заболеваний в личном или семейном анамнезе (рекомендация, как мы видели не вполне обоснованная), too

давать с пищей большие количества калия и натрия (способ не давший желаемого эффекта), во избежание судорожных припадков—ограничивать потребление жидкости.

Лечение уже развившихся психозов сводится к отмене лечения, если оно проводится не по жизненным показаниям, в последнем случае дозы следует уменьшить или заменить один препарат другим. При затяжных психозах назначают симптоматическое лечение — нейролептические препараты, транквилизаторы, снотворные, антидепрессивные, противосудорожные, при тяжелых депрессиях с упорным стремлением к самоубийству можно назначить ЭСТ. Если психические нарушения развились после прекращения лечения, его следует возобновить, а затем отменять постепенно, медленно снижая дозы.

Лечение психических заболеваний кортизоном и АКТГ*

Применение АКТГ и кортизона при шизофрении дало противоречивые результаты. Все же можно отметить, что значительное улучшение и ремиссия наступают редко и преимущественно у больных с небольшой давностью заболевания, когда возможна и спонтанная ремиссия и хороший эффект при применении других методов лечения. При значительной давности заболевания применение АКТГ и кортизона обычно не дает положительного результата. В то же время нередко наступает обострение симптоматики — усиливаются тревога, возбуждение, галлюцинации, бредовые идеи. Поэтому большинство исследователей приходит к выводу, что применение кортизона и АКТГ при шизофрении не показано.

Это положение нуждается, однако, в некоторых оговорках. Прежде всего, обострение симптоматики не всегда является только осложнением, требующим немедленной отмены лечения. У больных с вялым течением заболевания, скудной психопатологической симптоматикой, преобладанием изменений со стороны эмоционально-волевой сферы, такое обострение может быть желательным — при этом изменяется реактивность больных и применение методов лечения, прежде не дававших эффекта, может не только купировать это обострение, но и значительно улучшить состояние больных. Имеются, правда, единичные описания больных, у которых после токсического психоза с расстройством сознания, вызванного кортизоном, наступала хорошая ремиссия.

Во-вторых, хорошие результаты были получены при применении АКТГ больным шизофренией, у которых после так называемой активной терапии исчезла продуктивная симптоматика, но сохранялись вялость, снижение работоспособности, неуверенность в своих силах, безынициативность, снижение интереса к окружающему. Назначая таким больным малые

дозы (2,5—10 ед. в день) АКТГ Р. Е. Гальперина добилаь значительного улучшения у 26 из 45 больных (58%). Мы также неоднократно наблюдали, что больные с апато-абулическим синдромом (в том числе и не получавшие непосредственно перед назначением АКТГ активной терапии) становились значительно живее и активнее. Правда такое улучшение нередко носит временный характер и исчезает после прекращения лечения, но возможно сроки лечения должны быть более длительными — по типу лечения поддерживающими дозами.

Наконец, в некоторых случаях удается с помощью небольших доз АКТГ добиться улучшения у больных, без успеха лечившихся другими методами. При депрессивных состояниях, особенно при преобладании заторможенности и астении отечественные авторы получили хороший эффект у части больных, применяя АКТГ в дозах до 100 ед. в сутки в течение, в среднем, одного месяца. При этом не удалось установить зависимости между результатом лечения и причиной, вызвавшей заболевание, тяжестью и длительностью депрессии. Эффект лечения, таким образом, симптоматический. У большинства больных улучшение сохраняется недолго — от нескольких дней до нескольких месяцев после окончания лечения. Появление в последние годы ряда новых антидепрессивных средств делает применение АКТГ и кортизона при депрессивных состояниях малоперспективным.

Применение АКТГ и кортизона при эпилепсии у взрослых не дало значительного эффекта, хотя обычно и не вело к учащению судорожных припадков. Напротив, у детей, особенно младших возрастов нередко отмечается урежение и даже полное прекращение больших и малых припадков.

Хороший эффект получен при применении АКТГ и кортизона (а также экстрактов коры надпочечников) при алкогольной интоксикации и алкогольных психозах, прежде всего при белой горячке. В этих случаях АКТГ и кортизон применяются обычно в сочетании с друпши средствами (нейролептиками, снотворными, сердечными, витаминами, антибиотиками). Оценка их эффективности затрудняется тем, что белая горячка обычно заканчивается выздоровлением и без всякого лечения, однако иногда после применения АКТГ или кортизона выздоровление наступает уже через несколько часов. Отмечено также значительное снижение летальности у больных белой горячкой после введения в практику этих препаратов. Так, по данным Тиле и Гофмана из 82 больных белой горячкой, которым применялись все методы лечения, кроме преднизолона, умерло 17 (20%), тогда как все 24 больных, получавших и преднизолон, выздоровели. Следует заметить, что по данным зарубежных авторов летальность при белой горячке весьма

высока, тогда как по данным отечественных авторов и по нашим наблюдениям она наблюдается очень редко.

Данные об эффективности кортизона и АКТГ при неврозах (за исключением астенических и астенодепрессивных состояний) и при экзогенных психозах немногочисленны и не позволяют сделать определенных выводов. Также единичны наблюдения над эндолюмбальным и внутривенным введением этих препаратов.

Механизм терапевтического действия кортизона и АКТГ при психических заболеваниях остается невыясненным.

Отмечается лишь известный параллелизм между нормализацией функции надпочечников, оцениваемой по выделению с мочой 17-кетостероидов и с помощью теста Торна (степень падения числа эозинофилов в мм³ крови после нагрузки АКТГ) и терапевтическим эффектом. Однако данные тех же тестов до начала лечения не дают возможности делать прогностические выводы.

Мы не останавливаемся на рассмотрении многочисленных работ, авторы которых пытались установить роль кортикостероидов и АКТГ в патогенезе шизофрении. Отметим только, что до настоящего времени все эти исследования не дали положительных результатов. Отсутствие эффекта как от удаления надпочечников (В так и от терапевтического применения при шизофрении АКТГ и кортикостероидов делают их роль в патогенезе шизофрении весьма сомнительной).

ЛИТЕРАТУРА

1. Банщиков В. М., Столяров Г. В. — Ж. невропат, психия*, 1958, № 10, стр. 1269.
2. Г а л ь п е р и н а Р. Е. — В кн. Терапия психич. забол. М., 1961, стр. 68
3. Г о н ч а р о в а В. Н. Б. Э. Б. и М. 1959, т. 48, стр. 84
4. Г о р о в а я Р. А., Кабанов М. М. — Ж. невропат, психиатр., 1962, т. 62, стр. 1528
5. Зелинский С. П. — Ж. невропат, психиатр., 1958, № 8, стр. 622
6. Кабанов М. М. — В сб. Вопр. психиатрии и невропат. Л-д, 1959, в. 5, стр. 202
7. Кабанов М. М. — Ж- невропат, психиатр., 1957, т. 57, стр. 1009
8. Невзорова Т. А. — Клин, мед, 1958, т. 36, стр. 17
9. Невзорова Т. А. — Психопатология в клинике внутренних болезней. Москва, 1958, гл. 23.
10. Невзорова Т. А., Виноградова О. М. — Сов. мед, 1957, т. 9, стр. 102.
11. Орловская Д. Д. — Ж. невропат, психиатр., 1957, № 5, стр. 556
12. П е р М. И., Д а д и о м о в а В. Г., К у н д е л ь Л. М., М а ш к и л-лейсон А. Л. — Пробл. эндокринол., 1957, т. 3, стр. 83
13. Полунина М. В. — Сов. здравоохран. Киргиз., 1957, № 1, стр. 31
14. Р а в к и н И. Г. — 3-й съезд невропат, и психиатр. УССР Тез. докл. Харьков, 1959, стр. 194.
16. Р а в к и н И. Г. — Ж. невропат, психиатр., 1963, № 5, стр. 722

17. Тибилова А. У. — Ж- невропат, психиатр., 1958, т. 58, стр. 1196
18. Ш м а р ь я н А. С. — Ж- невропат, психиатр., 1957. № 2, стр. 193
19. Adams R., Jensen R., Good R.-J. *Pediatr.*, 1956, v. 48, p. 667
20. A I m a n R., F a z e k a s J. — *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1951, v. 65, p. 680
21. Almborg I. — *Acta psychiatr.*, 1952, v. 28, p. 80
22. A l l s c h u l e M., Promisel E., Parkhurst B., Grunebaum H. — *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1950, v. 64, p. 641
23. Anchersen P., Ertinger L. — *Nord. psykiatr. MedlemsbL*, 1953, v. 3, p. 165
24. Appela. Rosen — цит. по Glaser'y
25. A r n d t Th., P f e i f f e r E., S c h 6 f f l i n g K., — *Arch. Psychiat. u. Z. Neur.*, 1954, Bd. 191, S. 493
26. B a e h r R., S o f f e r L. — *B u 11. N. Y. Acad. Med.*, 1950, v. 26, p. 229
27. Baruk H., Racine, Rougerie, Vallancien — *Rev. Neurol.*, 1952, v. 86, p. 259
28. Baruk H., Rougerie, Racine, Vallancien — *Presse med.*, 1952, v. 60, p. 905
29. B I e u l e r M. — *Med. klin.*, 1956, v. 24, S. 1013
30. B o l a n d E. — *Brit. Med. J.*, 1951, v. 2, p. 191
31. Boland E., Headley N. — *J. A. M. A.* 1949, v. 141, p. 301
32. B o 11 e t A., Bunim J. — *J. A. M. A.*, 1955, v. 158, p. 459
33. Borman M., Sch m a 11 e n b e r g H.-J. *A. M. A.*, 1951, v. 146, y. 337
34. B r o d y S. — *Psychosom. med.*, 1952, v. 14, p. 94.
35. Brunsting L., Slocumd C, Didcoct J. — *Proc. Staff Meet Mayo Clin.*, 1950, v. 25, p. 479
36. Cares R., Weinberg F. — *Psychiat. Quart*, 1958, v. 32, p. 94.
37. Castor C, Baker B., Ingle J., ChohHao Li — *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1951, v. 76, p. 353
38. C e c c a r e 11 i G. — *Neuropsychiatria*, 1956, v. 12, p. 343
39. Clark L., Bauer W., Cobb S. — *N. Engl. J. Med.*, 1952, v. 246, p. 205
40. Clark L., Quarton G., Cobb S., Bauer W. — *N. Engl. J. Med.* ^ 1953, v. 249, p. 178
41. Cleghorn R., Pattee C — *J. clin. Endocrin.*, 1954, v. 14, p. 344
42. Cohn J., Karnosh L, Stecher R. — *Dis. Nerv. Syst.*, 1951, v. 12, p. 291
43. Cooke R., Sherman W., Menzel A., coll — *J. Allerg.*, 1951, v. 22, p. 211
44. C o p e m a n W., Savage O., Dodds Ch., coll. — *Brit. Med. J.*, 1954, p. I, p. 1109
45. Coste F., Piguet B., Bertagna L, Flavigny H. — *Rev. Rhumatisme*, 1951, v. 12, p. 193
46. Couedic H., C o u e d i c A. — *Ann. med. psycho!*, 1960, v. 118, p. 901
47. С р а п s w i c k E., H a 11 T., — *Lancet*, 1950, p. I, № 12, p. 540
48. С р е п а x P., V o 11 a A. — *Atti Accad. naz. Lincei Rend. CI. sci. fi mat. e natur.*, 1959, v. 27, p. 80
49. Delay J., Bertagna L., Lauras A. — *Presse Med.*, 1954, v. 62, p. 1037
50. Delay J., Pichot P., Perse J., Aubry J. — *L. — Encephale*, 1952, v. 41, p. 393
51. Dencker S., Schlang R., Silfverskiold W. — *Nervenarzt* 1954, Bd. 26, S. 273
52. D i e c k C — 5. Sympos. *Dtsch. Ges. Endokr.*, 1958, S. 76
53. D o r f m a n A., A p t e r N., S m u 11 K., coll — *J. A. M. A.*, 1951, v. 146, p. 25
54. D u n I o p D. — *Brit. Med. J.*, 1955, p. 2, p. 1263
55. Ebaugh F., — *Amer. J. Med. Sci.*, 1951, v. 221, p. 108

56. Escourolle R. — Rev. Prat. (Paris), 1960, v. 10, p. 3165
57. Evans R., Rackemann F. — Arch, intern. Med., 1952, v. 90, p. 96
58. Evans G., Steinberg G. — Radiology, 1954, v. 63, p. 515
59. F a s a n a r o G., K e m a l i D., Ventra D. — Acta Neurol., 1957, v. 12, p. 939
60. Fessel W., Solomon G. — Calif. Med., 1960, v. 92, p. 266
61. Fischbach K., Simmons E., P o l l a r d R. — J. A. M. A., 1952, v. 149, p. 927
62. F l e m i n g J. — J. Ment. Sci., 1955, v. 101, p. 123.
63. Fox H., G i f f o r d S. — Psychosom. med., 1953, v. 15, p. 614
64. Franklin W., Lowell F., Schiller I., B e a l e H. — J. Allergy, 1952, v. 23, p. 27.
65. Freyberg R., Traeger C, Patterson M., coll. — J. A. M. A., 1951, v. 147, p. 1538.
66. Friedlaender A., Friedlaender S. — Ann. Allergy, 1951, v. 9, p. 588.
67. G a l d s t o n M. — Amer. J. Med., 1951, v. 10, p. 166.
68. Gastaut H., Miribel G., Vigouroux M. — Ann. med. psychol., 1960, v. 118, p. 177.
69. Gauthier C, Coulornbc M. — L'Union medicale du Canada, 1952, v. 81, p. 1291.
70. G e p p e r L., D i e t r i c k A., Johnston E., L i n d C — Amer. J. Dis. Children, 1952, v. 84, p. 416.
71. G l a s e r G. — Psychosom. med., 1953, v. 15, p. 280.
72. G l a s e r G. a. H o c h P. — Arch. Neurol. Psychiat., 1951, v. 66, p. 697.
73. G l a s e r G. H., M e r r i l l H. — J. A. M. A., 1952, v. 148, p. 898
74. G o o l k e r P., S c h e i n J. — Psychosom. med., 1953, v. 15, p. 589.
75. Goulon M., Aubert P. — Rev. Neurol., 1959, v. 100, p. 596.
76. Hausted Ch., Thygesen P. — Nord. med., 1959, v. 61, p. 895.
77. Hench Ph., Kendall E., Slocumb Ch., P o l l e y H. — Arch, intern, med., 1950, v. 85, p. 545.
78. Hench Ph., Slocumb Ch., Pol ley H., Ken d a l l E. — J. A. M. A., 1950, v. 144, p. 1327.
79. Henneman Ph., Wang D., Irwin J., Burrage W. — J. A. M. A., 1955, v. 158, p. 384.
80. H o e f e r P., G l a s e r G. — J. A. M. A., 1950, v. 143, p. 620.
81. H o f m a n n G., S o l m s W. — Wien klin. Wschr., 1960, Jg. 72, p. 459.
82. H o l l e n d e r M. — Psychosom. med., 1952, v. 14, p. 306.
83. Irons E., A y e r J., Brown R., Armstrong S. — J. A. M. A., 1951, v. 145, p. 861.
84. J e n s R. — Arch. Neurol. Psychiat., 1952, v. 68, p. 372.
85. Kennedy B., Pare X, coll. — Amer. J. Med., 1951, v. 10, p. 134.
86. Kirsner J., Palmer W. — Ann. intern. Med., 1954, v. 41, p. 232.
87. Kobbernagel F., Vestergaard P., Faurbye A. — Acta endocrinol., 1953, v. 13, p. 162.
88. K п и c k B., Wagner H. — Arztl. Wschr., 1958, v. 58, S. 1110.
89. Laroche Cl., Bonnet de la Tour — Therapie, 1956, v. 11, p. 711.
90. Lechelle P., Thevenard A., Delaporte J. — Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1952, v. 68, p. 1224.
91. Lewis A., Fleminger J. — Lancet, 1954, v. I, p. 383.
92. L i d z T. — Amer. J. Psychiat., 1952, v. 108, p. 650.
93. Lid z. Th., Carter J., Lewis B., Surratt C — Psychosom. med., 1952,, v. 14, p. 363.
94. Lief V., Silverman T. — Arch. gen. Psychiat., 1960, v. 3, p. 608.
95. L i n g j a e r d e O. — Arch. Psychiat. u Z. Neur., 1954, Bd. 192, S. 599.
96. L o u y a t P., M a r t i n M., F r i s c h — Revue du rhumatisme., 1952, v. 19, p. 218.

97. Low N., Bosma J., Armstrong M., Medsen J. — *Pediatrics*, 1958, v. 22, p. 1153.
98. Lowell R., Franklin W., Beale H., Schiller I.—N. — *Engl. J. Med.*, 1951, v. 244, p. 49.
99. Mach R. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1951, v. 81, p. 155.
100. Malitz S., Hamburg A., Modell S. — *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1954, v. 118, p. 315.
101. Manzini B. — *Riv. sperim. Freniat.*, 1958, v. 82, p. 417.
102. Margolis H., Caplan P. — *J. A. M. A.*, 1951, v. 145, p. 382.
103. Martinez-Lage J., Molina P., Posada J., La Herran J. — *Rev. Neurol*, 1962, v. 106, p. 406.
104. Masse B., Warren J. — *J. A. M. A.*, 1950, v. 144, p. 1334.
105. Massion-Verniory L., Jaudot R., Cassiers L. — *Acta neurol. psych. Belg.*, 1958, v. 58, p. 913.
106. McQuarrie I., Anderson G., Ziegler M. — *J. clin. Endocrinol*, 1942, v. 2, p. 406.
107. Mozziconacci P., Koupernik C., Lyard D. — *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris*, 1955, v. 71, p. 531.
108. O'Connor J. — *Ann. Intern. Med.*, 1959, v. 51, p. 526.
109. Pages F. — *Bull. Mem. Soc. med. Hop. Paris*, 1955, v. 71, p. 263.
110. Parmentier J. A. — *Acta din. beig*, 1956, v. 11/2, p. 166.
111. Pierson A. Eliel — *J. A. M. A.*, 1950, v. 144, p. 1349.
112. Pignat B. — *Rev. rhumatisme*, 1968, v. 25, p. 814.
113. Polatin P., Lesses A., Harris M. — *Arch. Neurol Psychiat.* 1955, v. 73, p. 485.
114. Puech J., Constans I. — *Medicina contermoporanea*, 1957, v. 75, p. 53.
115. Querton G., Clark L., Cobb S., Bauer W. — *Medicine*, 1955, v. 34, p. 13.
116. Ragan Ch. — *Bull. N. Y. Acad. med.*, 1953, v. 29, p. 355.
117. Ragan C., Grokoe A., Boots R., — *Amer. Med.*, 1949, v. 7, p. 741.
118. Ransohoff W., Brust A., Reiser M., coll. — *J. Lab. clin. Med.*, 1950, v. 36, p. 978.
119. Rees L. — *J. Ment. Sci.*, 1953, v. 99, p. 497.
120. Rees L., King G. — *J. Ment. Sci.*, 1956, v. 102, p. 155.
121. Ritchie E. — *J. Ment. Sci.*, 1956, v. 102, p. 830.
122. Roger J., Gastaut R., Roger A. — *Bull. Mem. Soc. med. hop. Paris*, 1951, v. 33, p. 1387.
123. Rome H., Braceland F. — *Proc. Staff. Meet. Mayo clin.*, 1950, v. 25, p. 495.
124. Rome R., Braceland F. — *J. A. M. A.*, 1952, v. 148, p. 27.
125. Rome H., Braceland F. — *Amer. J. Psychiat.*, 1952, v. 108, p. 641.
126. Schiffer D. — *Riv. Sperim. Freniat.*, 1959, v. 83, p. 756.
127. Sensenbach W., Madison L., Ochs L. — *J. clin. Invest*, 1953, v. 32, p. 372.
128. Seze S., Robin J. — *Sem h6p. Paris*, 1951, v. 55, p. 2354.
129. Shy G., Brendler S., Rabinovitch R., McEachern D. — *J. A.M. A.*, 1950, v. 144, p. 1353.
130. Shy G., McEachern D. — *Brain*, 1951, v. 74, p. 354.
131. Simon W., Pearson R. — *Dis. Nerv. Syst.*, 1951, v. 12, p. 145.
132. Smith C. — *Canad. Psychiat. Ass. J.*, 1958, v. 3, p. 145.
133. Smith J. — *J. A. M. A.*, 1950, v. 143, p. 1160.
134. Soffer L., Levitt M., Baehr G. — *Arch intern. Med.*, 1950, v. 86, p. 558.
135. Sones M., Israel H., Dratman M., Frank J. — *N. Engl. J. Med.*, 1952, v. 244, p. 209.

Ч-

136. Sprague R., Power M., Mason H. - J. A. M. A., 1950, v. 144, p. 1341.
137. Sprague R., Power M., Mason H., coll. — Arch. Intern. Med., 1950, v. 85, p. 199.
138. Stefanini M., Roy C., Zannos L., Dameshek W. — J. A. M. A., 1950, v. 144, p. 1372.
139. Stern M., Robbins E. — Arch. gen. Psychiat., 1960, v. 3, p. 205.
140. Taylor S., Morris R. — J. A. M. A., 1950, v. 144, p. 1058.
141. Thiele W., Hohmann H. — Nervenarzt, 1961, Bd. 32, S. 405.
142. Thorn G., Forsham P., Frawley T., coll. — N. Engl. J. Med., 1950, v. 242, p. 783.
143. Trethowan W. — Acta psychiat. neurol. Scand., 1954, v. 29, p. 243.
144. Van Zane D. — J. A. M. A., 1954, v. 156, p. 743.
145. Ventrà D., de Rosa F. — Acta neurol., 1957, v. 1, p. 16.
146. Wayne H., Boyle J. — J. Clin. Endocrin., 1953, v. 13, p. 1070.
147. Wayne H. — J. Clin. Endocrinol., 1954, v. 14, p. 1039.
148. Wiedorn W. - Amer. J. Psychiat., 1955, v. 112, p. 457.
149. Woodbury D., Sayers G., — Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1950, v. 75, p. 398.
150. Zarr M. — Presse med., 1953, v. 61, p. 1106.
151. Zerssen D. - Z. psycho-somat. Med., 1957, Bd. 3, S. 241.

^

ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ СТИМУЛЯТОРАМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Так называемые симпатомиметические «или «пробуждающие» амины применяются в медицине сравнительно недавно— несколько десятилетий. Однако в странах арабского Востока и в Абиссинии в течение нескольких столетий распространена употребление свежих почек побегов и листьев растения «кат» (*Catha edulis*), которые вызвали прилив энергии, повышение настроения, отсутствие потребности в сне и пище. Благодаря этим свойствам кат издавна применялся воинами и гонцами. По сообщению В. А. Галкина и А. В. Миронычева и в настоящее время кат употребляет около 80% взрослого мужского населения Йемена. При длительном употреблении ката наступает привыкание, сопровождающееся упорной бессонницей, "потерей аппетита, подавлением полового влечения, нарушениями со стороны внутренних органов, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы.

Хотя первые упоминания о стимулирующем действии ката относятся к первой половине XIV века, но лишь в конце XIX начале XX века начато его научное исследование. В 1927 году Вольфе установил химическое сходство выделенного из растения алкалоида «катина» с адреналином и амфетамином. Однако катин (d — норизозфедрин), полученный из засушенных побегов ката, оказывал лишь слабое стимулирующее действие. (Ослабление действия побегов ката при их высушивании было известно и арабам). Очевидно, свежие побеги содержат вещество, превращающееся при высушивании в норизозфедрин. Однако поиски этого вещества были прекращены, «после того

как было установлено стимулирующее действие бензедрина (амфетамина) и первитина.

Бензедрин синтезирован в 1887 году Эделеано, в Америке он был получен в 1910 году Барджером и Дэйлом, но аналептическое его действие было установлено значительно позже— в 1930 году, когда было предложено применение ингаляций бензедрина при отеках слизистой носа. К этому времени относится его широкое применение и изучение как стимулятора ЦНС.

Количество как экспериментов на животных, так и исследований на людях, посвященных действию фенамина, чрезвычайно велико.

Фармакодинамические свойства фенамина, его действие на различные органы и системы человека подробно описаны в монографии проф. М. Я. Серейского, содержащей обширный указатель литературы. Поэтому, мы лишь кратко напомним основные черты действия амфетаминов на психику здорового человека, уделив главное внимание вопросам о развитии токсикомании и психозов в связи с их применением, т. к. этот вопрос мало освещен в отечественной литературе.

В настоящее время наиболее распространены амфетамин (бензедрин, отечественный фенамин) и первитин, известные в различных странах и под рядом других названий (адипекс, дексофрин, макситон, метедрин (синонимы первитина), декседрин, изоамин, ортедрин, сим па мин (синонимы фенамина) и др. Действие фенамина и первитина на ЦНС сходно, но при равных дозах первитин (метиламфетамин) оказывает примерно в 2 раза более сильное действие.

В последние годы получил широкое распространение еще один препарат — прелюдии (фенметразин, грацидин), предложенный как средство борьбы с ожирением. Прелюдии, который по химическому строению стоит ближе к кофеину, чем к фенамину, также оказывает стимулирующее действие на ЦНС. Именно одной из сторон его аналептического эффекта — подавлением чувства голода — объясняется и похудание больных, принимающих этот препарат

Однократные или повторные приемы фенамина ¹ здоровыми людьми уменьшают чувство усталости, устраняют потребность в отдыхе и сне. Период непрерывного бодрствования иногда достигает 172 часов. При этом бессонница обычно не сопровождается неприятным чувством. Появляется бодрость, уверенность в своих силах, живой интерес к происходящему, инициативность, возрастает двигательная и речевая активность, повышается настроение (возможно, вторично, за счет устранения усталости). Зрительные и слуховые восприятия становятся более яркими, уменьшается чувствительность к боли, ускоряется течение времени, что ведет к недооценке его объективной длительности. Субъективно испытываемые обычно отмечают ускорение течения мыслей, более легкое возникновение ассоциаций* облегчение выполнения умственных операций.

Та-к, молодая женщина Л. через Р/г часа *после приема I таблетки фенметразина испытывала подъем настроения, повышенную активность, сама отмечала, что она говорит и двигается больше чем обычно. После рабочего дня занялась домашней работой и успела, по ее словам, за один вечер сделать столько же, сколько обычно успевала за 2—3 вечера. Несмотря на это оставалась бодрой, не чувствовала .никакой усталости, не хотелось спать. Спала всего 4 часа, однако по пробуждении чувствовала себя вполне бодрой и работоспособной.

Однако вопрос о том, повышается ли в действительности продуктивность, особенно умственной работы, остается не вполне решенным. Проф. М. Я. Серейский на основании своих опытов (задачи на конструирование силлогизмов здоровыми людьми) утверждает, что интеллектуальная продуктивность всегда возрастает. Это мнение разделяется и другими авторами. Однако ряд исследователей более осторожен в суждениях, ограничиваясь утверждением, что внимание, способность к запоминанию, суждениям не нарушаются, но и не возрастают.

¹ В дальнейшем мы обычно пользуемся отечественным названием «фенамин», все сказанное относится в равной мере к первитину и лрелюдину
ПО

Бонгофф и Левренц считают, -что фенамин, облегчая выражение мыслей, полезен лишь тогда, когда мысль уже сформировалась и ее надо только выразить, и что под влиянием фенамина снижается критика и уменьшается способность регулировать свое-поведение. К более отрицательным выводам пришел Штегелин, который полагал, что активация при приеме фенамина касается лишь некоторых побуждений, ассоциативного процесса и фантазии и что эта активация достигается за счет нарушения упорядоченности мышления, способности к суждениям, активного внимания и направляемой разумом воли.

В этой связи представляет интерес самонаблюдение немецкого психиатра Шнайдера, "который следующим образом описывал эффект перВ'Итина: «Под действием первитина я писал много и подробно, но на следующий день вынужден был вычеркнуть большую часть написанного. Течение мыслей обнаруживало значительные скачки, не было больше строго логичным. Завчера я предавался построению необоснованных гипотез, .которые в последующие дни оказались не выдерживающими никакой -критики. Инициатива возросла, одновременно с появлением чувства оптимизма. На письмо, отправленное им другу и написанное после приема первитина, Шнайдер получил ответ: «радуюсь твоему детскому оптимизму».

Эти разногласия, по-видимому, обусловлены различным состоянием испытуемых перед приемом фенамина, прежде всего наличием или отсутствием утомления, и разной чувствительностью к одним и тем же дозам препарата. Действие фенамина на психически здоровых людей, находящихся в состоянии сильного утомления, более отчетливо, чем на людей не утомленных, хотя исчезает быстрее. В частности, благодаря устранению чувства усталости улучшается внимание и выполнение ряда задач, например, счетных операций. В то же время люди, находившиеся до приема фенамина в обычном состоянии, из-за повышенной отвлекаемости нередко хуже справляются с такими же заданиями. С наибольшим постоянством фенамин улучшает выполнение физической работы, требующей напряжения. Виноградов нашел, что 15—18 мг фенамина повышают умственную и психическую работоспособность, тогда как прием внутрь 30 мг фенамина ведет к суетливости, расстройствам внимания, понижению работоспособности, а 54 мг — к двигательному беспокойству без стремления и деятельности, болтливости, забывчивости, неприятным соматическим ощущениям и чувству тревоги. Повышенная возбудимость, раздражительность, падение работоспособности иногда отмечаются и после приема небольших доз (10—20 мг) фенамина. (К вопросу о передозировке мы еще дернемся при рассмотрении вопроса о фенаминовых психозах).

m

Описанное выше чувство бодрости, повышение активности длится несколько часов, сменяясь нередко чувством усталости, слабостью, снижением настроения, рассеянностью, сонливостью, которые тем более выражены и длительны, чем больше доза фенамина. Повторный прием фенамина устраняет на время эти явления. У 10—15% здоровых такое депрессорное действие наблюдается непосредственно после приема фенамина, стимулирующий эффект отсутствует (парадоксальный эффект) .

Злоупотребление стимуляторами ЦНС и токсикомании

Стимулирующее действие фенамина, кратковременность этого эффекта, сменяющегося вялостью, подавленным настроением и возможность устранить эти неприятные симптомы путем их повторного приема создают предпосылки для зло-го потребления и развития токсикомании. Опасность эта особенно велика у лиц, у которых повышенная утомляемость, слабость, сонливость, а также нерешительность, неуверенность в своих силах сохраняются длительно вследствие заболевания или являются особенностями их личности. Между тем, длительное время эта опасность почти совершенно игнорировалась. Считалось, что длительная бессонница и неприятные соматические ощущения, возникающие при передозировке, сами по себе достаточны, чтобы предотвратить развитие привыкания. Поэтому широкую публику, в первую очередь, студентов, охотно прибегавших к стимуляторам во время подготовки к экзаменам, предупреждали лишь об опасности осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (эти опасения оказались в значительной мере - необоснованными), а применение фенамина рекомендовали для купирования алкогольной абстиненции. В настоящее время возможность привыкания к фенамину общепризнана, хотя до последнего времени некоторые авторы утверждают, что речь идет только о привыкании, а не об истинной токсикомании. В пользу этого взгляда свидетельствуют, по мнению его сторонников отсутствие «физической зависимости» от лекарства, отсутствие выраженного абстинентного синдрома и влечения к приему фенамина после его отнятия. Однако большинство исследователей признает возможность истинной токсикомании при приеме фенамина.

Принято считать, что основными критериями нарко- или токсикомании являются влечение к приему токсического вещества, развитие выносливости к нему, синдром абстиненции и социальная деградация. Все эти признаки можно обнаружить в описаниях больных, злоупотребляющих фенамином.

Лица, принимающие фенамин, очень быстро повышают дозы, г. к. стимулирующее действие при длительном приеме ослабевает. При этом суточные дозы, колеблющиеся у разных лиц в значительных пределах, могут быть очень большими: описаны больные, принимавшие в день по 650—975 мг фенамина, по 1000 мг первитина, 1500 мг прелюдина.

Так же быстро появляется и влечение к приему фенамина, без которого больные чувствуют себя вялыми, разбитыми, нетрудоспособными и вынуждены для продолжения своей обычной деятельности возобновлять прием стимулятора. О быстроте, с которой может появляться влечение, свидетельствует следующее -наше наблюдение.

Речь идет о психически и соматически здоровой молодой женщине А., начавшей прим грацидина (прелюдина) с целью похудения. Действие первой таблетки грацидина она описывает следующим образом: «Чувствуешь, что как бы переродился, становишься подвижным, хочется много говорить, готов обнять весь мир. Все люди кажутся разговорчивыми, добрыми... настроение прекрасное, хочется работать — писать, считать, кажется, что все знаешь и соображаешь очень быстро». Уже на 3-й день А. вынуждена была увеличить суточную дозу до 6 таблеток в день, так как улучшение настроения — которое стало ее главной целью — наступало лишь после приема 2—3 таблеток (60 мг). Предупрежденная о возможности привыкания, А. на 5-й день прекратила прием грацидина, после чего появилась резкая головная боль, дрожание рук, потливость, сердцебиение, одышка и тошнота, подавленное настроение, тревога, беспричинный страх, бессонница. Подавленное настроение, тревожность, плохой сон, неприятные, хотя и менее интенсивные соматические ощущения сохранялись около 2-х недель. Все это время А. испытывала мучительное желание возобновить прием грацидина. Это наблюдение, в котором потребность в увеличении доз, явления абстиненции и тяга к стимулятору появились после очень кратковременного* его приема, противоречит утверждению, что при отнятии стимулятора отсутствует влечение к возобновлению его приема. О наличии такого влечения свидетельствует и частота, с которой больные, даже перенесшие интоксикационный психоз, возобновляют прием лекарства.

Абстиненция при отнятии фенамина обычно выражена не так резко, как при ряде других наркоманий, например у морфинистов. В ряде случаев она совсем не выражена. Возможно, впрочем, что в части подобных наблюдений авторы их не придали значения мягко выраженным симптомам и не относили их к абстиненции. Действительно, в большинстве случаев, после отнятия фенамина наблюдаются лишь вялость, с

вость, апатия -или подавленное настроение, реже — эмоцио-легкую работу. Соматические симптомы абстиненции-и обычно нальная лабильность, неспособность выполнять реже даже отсутствуют.

Следует отметить, что в последние годы в литературе появились сообщения, что абстинентный синдром стал менее выраженным и при других наркоманиях, как например, при хроническом алкоголизме, для которого абстиненция достаточно характерна.

Однако абстиненция при прекращении приема стимуляторов может быть и более тяжелой.

Так, Фон Брандау описывает больную, у которой отнятие прелюйдина проводилось дважды и оба раза вызывало резкие колебания настроения от злобности с агрессией по отношению к окружающим до чувствительно-плаксивого настроения, упорную бессонницу, сердцебиение, падение веса. Наконец, в некоторых случаях отнятие фенамина может вести к развитию психоза, который возникает спустя 3—10 дней после прекращения приема препарата и характеризуется помрачением сознания, зрительными и слуховыми галлюцинациями, отрывочными бредовыми идеями, двигательным возбуждением, иногда с агрессивностью и импульсивностью. Отмечены также мутизм и каталепсия. Вегетативные нарушения при этом выражены слабо или отсутствуют. Длительность абстинентного психоза от 4 до 18 дней.

Судорожные припадки после отмены фенамина отмечены у I больного Глоттом, но этот больной принимал и барбитураты и одновременно прекратил прием прелюйдина и барбитуратов. Поэтому с большей вероятностью развитие судорожных припадков можно отнести за счет этих последних, т. к. хорошо известна частота припадков после отнятия барбитуратов.

Клиническая картина токсикомании, вызванной злоупотреблением стимуляторами, существенно не отличается от клиники других нарко- и токсикомании. Отмечаются повышенная эмоциональная лабильность, ограничение круга интересов, лживость, аморальное поведение, ухудшение памяти, отсутствие критики к своему состоянию, снижение интеллекта. В некоторых случаях эти изменения носят обратимый характер и сглаживаются после прекращения приема стимуляторов.

Неоднократно высказывалось мнение, что злоупотребление стимуляторами редко ведет к правонарушениям. Однако в литературе нередко упоминаются больные, которые, стремясь добыть лекарство любой ценой, совершали подделки рецептов, кражи и растраты. По данным Мазаки из 60 убийц, арестованных в Японии в течение мая 1954 года, более половины — 31, человек — «имели отношение к злоупотреблению амфетами-

ном». Вызывает сомнение и указание на относительную доброкачественность токсикомании при приеме стимуляторов, длительное сохранение работоспособности. Большинство больных, попавших под наблюдение врачей и описанных в литературе, злоупотребляли стимуляторами в течение 1—2 лет и у многих из них развились, помимо изменений характера и социальной деградации, интоксикационные психозы. Если добавить к этому частоту рецидивов как приема фенамина, так и вызываемых им психозов, то вряд ли можно говорить о доброкачественности токсикомании.

Соматические изменения редко бывают тяжелыми. Наиболее постоянны похудение, потеря аппетита, снижение «потенции», сначала при сохраненном половом влечении, которое в дальнейшем также исчезает, тахикардия, бессонница.

Злоупотребление фенамином не получило широкого распространения в Европе и Америке. Так, по данным Бонгоффа и Левренца (ФРГ) из 233 последовательных поступления больных нартоманиями только 10 человек злоупотребляли первично и фенамином, как основным средством. Сравнительной редкостью этого вида токсикомании объясняется небольшое число «чистых» (не осложненных психозами) случаев токсикомании, описанных в литературе. Однако по данным, основанным только на частоте поступлений в психиатрические больницы, трудно составить точное представление о частоте злоупотребления стимуляторами, так как такие лица сами обычно не обращаются к врачам и попадают в лечебные учреждения либо после совершения антисоциальных действий, либо по поводу интоксикационного психоза.

Широкое распространение получило злоупотребление фенамином в Японии. Мазаки в 1956 году сообщил, что число «амфетаминистов» в этой стране оценивается в 500—600 тысяч человек, а по данным ассоциации фармацевтов фенамином злоупотребляет около полутора миллионов человек, преимущественно молодежь.

Среди причин, ведущих к злоупотреблению стимуляторами, большую роль играют особенности личности. Среди больных «фенаминистов» много невротиков и психопатов, особенно астеничных, нередко с чертами инфантильности, заторможенности, сензитивности. Многие из них до начала приема фенамина злоупотребляли алкоголем и другими наркотиками. Однако привыкание к фенамину может развиваться и у лиц, не обнаруживающих никаких характерологических изменений, но работающих в условиях постоянного напряжения, или у людей, начавших прием фенамина случайно, из любопытства, подражания, желания вызвать сексуальную стимуляцию, с целью «похудения (особенно прелюдии) и т. п. Иногда липа, страдаю-

щие длительной бессонницей и систематически принимающие на ночь снотворные, начинают прибегать к стимуляторам, чтобы устранить чувство усталости, слабости и разбитости, которое они нередко испытывают по утрам. Стимуляторы устраняют эти симптомы, но сами вызывают бессонницу, затрудняют засыпание. Это ведет к тому, что больные вынуждены увеличивать дозу снотворных, чтобы вызвать сон, а по утрам им приходится увеличивать дозу стимулятора, чтобы устранить действие снотворных. Таким образом, создается порочный круг, разорвать который часто очень трудно.

Следует заметить, что иногда отнесение больного в группу психопатов некоторыми зарубежными авторами основывается только на таких признаках, как «плохой послужной список», «невыполнение приказов во время боя», либо сам факт злоупотребления фенамином рассматривается как доказательство того, что больной являлся психопатом. Это, безусловно, свидетельствует о чрезвычайно расширительном применении понятия «психопатии».

Мы не нашли в доступной нам литературе сведений о результатах лечения этой токсикомании за исключением работы Аоки, данные которого весьма оптимистичны. Через 6 месяцев после отнятия фенамина 81% (из 296 больных) не возобновлял прием фенамина. Через 4 года было обследовано 219-человек, 94% из них «можно было считать излеченными». В европейской и американской литературе имеются, как мы упоминали, лишь описания единичных случаев, однако знакомство с этими описаниями не создает такого же отрадного впечатления, как данные Аоки. Многие больные, о дачнейшей судьбе которых имеются сведения, либо возобновляли прием фенамина, либо начинали принимать другие наркотики или алкоголь. Само лечение, как и при ряде других нарко- и токсикомании, сводится к отнятию стимулятора, общеукрепляющему лечению трудом и психотерапии.

Имеются отдельные сообщения, что и другие препараты, обладающие более слабым стимулирующим действием, по сравнению с фенамином или прелюдином, как, например, ри-талин, могут вести к привыканию и развитию токсикомании.

Подчеркивая опасность привыкания к стимуляторам и быстроту, с которой развивается токсикомания, мы не хотели бы создавать впечатление, что назначение фенамина чрезвычайно опасно и обычно ведет к привыканию. Ряд больных, как, например, больные нарколепсией, на протяжении пяти лет получают стимуляторы и не обнаруживают ни привыкания, требующего значительного повышения доз, ни влечения к приему лекарства или абстиненции при прекращении лечения.

Психозы, вызываемые фенамином, первитином и прелюдином

Значительный интерес представляют интоксикационные психозы, возникшие вследствие применения стимуляторов, поскольку в ряде случаев они обнаруживают большое сходство с галлюцинаторно-параноидной формой шизофрении. Количество описанных в литературе психозов весьма значительно. Группировка их основывается на особенностях симптоматики и отчасти течения. Мы считаем целесообразным при описании этих психозов разделить их на 2 основные группы: а) психозы при кратковременной массивной интоксикации, куда мы относим психозы, вызванные однократным или кратковременным (несколько дней) приемом больших доз фенамина либо резким увеличением обычных доз и б) психозы, возникшие на фоне длительного злоупотребления фенамином-

а) Психозы при кратковременной массивной интоксикации

Фенамин обычно хорошо переносится и однократный прием доз, намного "превышающих терапевтические, может вызывать такие же изменения, как и прием обычной дозы (10—30 мг). Так, Вауд в 8 экспериментах давал здоровому человеку по 650 мг фенамина и отмечал только усиление психической активности, умеренную эйфорию, повышение полового влечения и некоторое падение продуктивности, сменявшиеся затем слабостью, подавленностью, ухудшением запоминания и снижением libido, сохранявшимися несколько дней. По-видимому о передозировке можно судить не столько по величине дозы фенамина, сколько по реакции на его прием. Обычно при передозировке наблюдается чувство беспокойства, тревоги, шюгда достигающее степени панического страха, раздражительность, двигательное беспокойство, суетливость или возбуждение с агрессивностью при отсутствии психотической симптоматики в узком смысле слова, а в наиболее тяжелых случаях — коллапс и кома. Случаи со смертельным исходом единичны и роль фенамина как основной причины смерти при них не доказала.

Уже в первые годы интенсивного исследования фенамина исследователи отмечали, что в отдельных наблюдениях однократный прием фенамина вызывал эпизодические галлюцинации слуха, психосензорные феномены, преходящую спутанность или делирий. Иногда психические нарушения такого рода кратковременны, продолжаясь всего несколько минут.

Так, у врача М. В., принявшего во время дежурства 10 мг фенамина, внезапно появилось ощущение, что его левая рука

и левая половина лица увеличились в размерах. Это ощущение сохранялось как при ощупывании рук и лица, так и при рассматривании рук. Одновременно изменилось и восприятие окружающих предметов, которые стали ниже и более широкими. Такое состояние длилось около 10 минут. Интересно отметить, что М. В. несколько раз принимал такие же дозы фенамина и прежде без всяких побочных симптомов и что на этот раз состояние утомления не было более значительным, чем в случаях, когда прием фенамина вызывал лишь обычное для него чувство бодрости. В настоящее время имеется ряд описаний больных, у которых после однократного приема больших доз фенамина или прелюдина или после приема массивных доз этих препаратов в течение нескольких дней развились выраженные психические нарушения. В части случаев наблюдалась картина выраженного делирия, как, например, у мальчика 7,5 лет, принявшего около 300 мг фенамина в периоде ре-конвалесценции после фарингита. У больного отмечались обильные зрительные галлюцинации — он видел тысячи красных и зеленых гусениц, «ползающие существа» в углах комнаты, был дезориентирован, возбужден, испытывал чувство ужаса. Отмечался резкий мидриаз, подъем температуры, нарушение координации движений. Психоз длился менее суток и закончился выздоровлением. (Наблюдение Шенсона). Близки к делирию психозы, при которых на фоне нарушенного сознания (часто обозначаемого только как «затемнение» или «спутанность») возникают слуховые галлюцинации, бредовые идеи отношения и преследования, двигательное возбуждение. Реже однократный прием или кратковременное (на протяжении нескольких дней) употребление больших доз фенамина вызывает психозы, протекающие без расстройств сознания и характеризующиеся возбуждением, преимущественно слуховыми галлюцинациями, бредовыми идеями отношения и преследования. В эмоциональной сфере преобладают отрицательные эмоции: напряженность, страх, тревога. Не отличаются от описанных и психозы у лиц, длительно принимавших фенамин, но затем резко увеличивающих дозы. Апфельберг приводит краткое описание больного — единственное встретившееся нам в литературе — у которого после приема 140 мг фенамина развилось несколько судорожных припадков, а затем в течение суток было «неясное сознание». Во всех этих случаях психоз характеризуется остротой возникновения и кратковременным течением, заканчиваясь полным выздоровлением с критическим отношением к перенесенному. Продолжительность психоза колеблется, как правило, от нескольких часов до 1—3 дней, лишь в исключительных случаях затягиваясь до 1 недели.

Таким образом, можно сказать, что острое отравление фенамином или прелюдином вызывает острые, кратковременные, доброкачественно протекающие психозы, характеризующиеся острым психомоторным возбуждением, синдромами нарушенного сознания или острым галлюцинозом. Клиническая картина и течение этих психозов неспецифичны и не отличаются от интоксикационных психозов другой этиологии. Из соматических симптомов чаще других отмечаются мидриаз и тахикардия. Диагноз может быть установлен лишь тогда, когда удастся выявить факт приема больших доз фенамина или прелюдина. Интересно, что, несмотря на то, что прием обычных доз фенамина вызывает состояния, близкие к гипоманиакальным, острое отравление не ведет к развитию маниакального синдрома. Мы встретили в литературе только одно описание больной, у которой после приема 5 мг фенамина развилось маниакальное состояние, но дальнейшее «наблюдение показало, что больная эта страдала маниакально-депрессивным психозом, таким образом у этой больной можно было говорить лишь о провокации маниакальной фазы под влиянием фенамина.

б) Психозы при длительном применении стимуляторов

Эти психозы встречаются значительно чаще, чем психозы в связи с острым отравлением. Состояние кратковременного психомоторного возбуждения со страхом и синдромы расстройства сознания на фоне длительного злоупотребления фенамином (без значительного резкого увеличения дозировок) встречаются в виде исключения. Клейн описал больную-психопатку, в течение 10 месяцев принимавшую прелюдии и доставленную из гостиницы в состоянии острого возбуждения, беспокойства на фоне подавленного настроения, которое прошло через 3 часа. Вряд ли можно в этом случае, исключить прием необычно большой дозы прелюдина. Второй случай, описанный Калю-сом, Кухером и Цуттом, остается до настоящего времени единственным в известной нам литературе.. У больного, в течение 2-х лет злоупотреблявшего первитином, остро развилось сумеречное состояние, продолжавшееся 8 дней. В этот период отмечался значительный мидриаз, тахикардия до 120 в 1 мин, артериальная гипертензия. По выходе из этого состояния больной сообщил, что испытывал яркие галлюцинации зрения и слуха, в том числе голос планеты Марс, считал, что через него Марс пытается вступить в связь с Землей, но воспоминания были неполными. Относительно этого случая следует заметить, что квалификация его как сумеречного состояния не вполне убедительна, а развитию психоза предшествовала психотравмирующая ситуация.

Наиболее часто у больных, длительно злоупотребляющих стимуляторами, развиваются галлюцинаторно-параноидные синдромы. Обычно на фоне боязливости настроения, иногда некоторой эйфории и раздражительности появляются бредовые идеи отношения, преследования, физического воздействия. Больные считают, что за их домом установлена слежка, что за ними ведется наблюдение, иногда с помощью специальных аппаратов, что имеется какая-то банда или организация, задавшаяся целью его уничтожить или отравить и т. п. Значительно реже встречаются бредовые идеи самообвинения, величия, нигилистический бред. Бредовые идеи обычно сочетаются с галлюцинациями, которые иногда предшествуют бреду, иногда присоединяются к нему. Преобладают слуховые галлюцинации, обычно тематически связанные с бредовыми переживаниями больных, менее часты зрительные и тактильные галлюцинации, некоторые обычно наблюдаются вместе со слуховыми, значительно реже — обонятельные и висцеральные галлюцинации. Как правило, галлюцинации носят характер истинных, но могут носить и псевдогаллюцинаторный характер. Галлюцинаторно-параноидный синдром развивается на фоне ясного или, редко, «слегка суженного» сознания. Эмоциональные изменения разнообразны, но в соответствии с характером галлюцинаций и бреда обычно преобладают отрицательные эмоции — страх, тревога, подозрительность, злобность, подавленность. Эйфорическое настроение, которое, как отмечено выше, может быть фоном, на котором возникает психоз, за редкими исключениями исчезает с его развитием. В двигательной сфере могут наблюдаться как возбуждение и суетливость, так и двигательная заторможенность вплоть до кататонического ступора или отсутствие двигательных нарушений. Иногда наблюдается микрогаллюцинаторно-параноидный синдром, сходный с психозами у кокаинистов. Речь идет о больных с преобладанием мелких зрительных иллюзий и галлюцинаций: они видят у себя на коже точки, кристаллы, нити, мелких паразитов, червей, «тропических насекомых», лейкоциты и т. п. (один больной, по профессии врач, даже «рассматривал» этих «паразитов» под микроскопом), о которых рассказывают неохотно. К галлюцинациям присоединяются бредовые идеи преследования, ревности, носящие вторичный характер. Больные несколько возбуждены, иногда наблюдаются состояния беспредметного страха. У одного из таких больных сохранялась в период психоза частичная критика: он допускал, что его переживания вызваны приемом первитина, но обычно критическое отношение отсутствует. Высказывалось мнение, что этот синдром наиболее характерен для психозов

при злоупотреблении фенамином, но, судя по литературе, значительно чаще встречается сочетание бреда отношения и преследования со слуховыми галлюцинациями.

Помимо галлюцинаторно-стараноидного синдрома, могут наблюдаться синдром навязчивых состояний на фоне депресивно-дисфорического настроения/ маниакальное состояние, кататоническое возбуждение или ступор, состояние экстаза с особой яркостью восприятий и суетливостью, но эти картины наблюдаются редко, а состояния экстаза вообще не были констатированы объективно, а лишь описывались самими больными. Особый интерес представляют психозы, при которых галлюцинации и бред сочетаются со своеобразными нарушениями мышления или обнаруживают особенности, считающиеся характерными для шизофрении. При этом наблюдаются такие симптомы, как обрывы мыслей, чувство пустоты в голове, «сделанные» переживания, узнавание и отнятие мыслей, эхо мыслей, резонерство, разорванность, неопределенность и расплывчатость суждений, необычные ассоциации, неадекватная мимика и т. п. В этих случаях особенно трудно отграничить интоксикационный психоз, особенно текущий длительно, от шизофрении.

Говоря о токсикоманиях, мы подчеркивали быстроту, с которой развивается привыкание. Интоксикационные психозы также нередко развиваются уже спустя несколько месяцев, а иногда даже недель после начала приема фенамина, так что о хроническом отравлении можно говорить в этих случаях лишь условно. Правда, часть больных до приема фенамина злоупотребляла другими наркотиками или алкоголем, а у части больных злоупотребление фенамином продолжалось в течение ряда лет. Все же складывается впечатление, что психозы при злоупотреблении стимуляторами развиваются в значительно более короткие сроки, чем, например, у больных наиболее распространенной наркоманией — хроническим алкоголизмом. Мы нашли в литературе 47 историй болезни, при которых продолжительность злоупотребления фенамином выражена в цифрах. Почти у половины этих больных (21 человек) психоз развился менее, чем через год, в том числе у 5 — через 2—4 недели. Еще у 20 больных длительность злоупотребления менее 3-х лет и только у 5 — свыше 3-х лет (еще у 3 больных указан срок «ряд лет»). Разумеется цифры эти неточны, так как мы вынуждены были исключить работы, охватывающие иногда большие группы больных, но содержащие лишь общее указание, что злоупотребление продолжалось от нескольких дней до «многих лет». С другой стороны, в ряде работ фиксируется давность злоупотребления фенамином к моменту поступления

в больницы, а не к началу психоза, который мог начаться намного раньше. Поэтому мы полагаем, что приведенные нами цифры дают, хотя и приблизительное, но верное представление о скорости, с которой развиваются фенаминовые психозы.

Переходя к вопросу о течении фенаминовых психозов, мы, прежде всего, хотели бы подчеркнуть, что при продолжении приема фенамина психоз, как правило, не исчезает, а напротив, обнаруживает тенденцию к нарастанию. Это положение кажется нам важным, так как в литературе нет ясных указаний на необходимость немедленной отмены лекарства, если возникло подозрение, что оно является причиной психоза. В недавно вышедшей работе М. А. Зейтленок и Л. А. Стукалова даже рекомендуют продолжать лечение, несмотря на развитие психоза. Мы полагаем, что такая рекомендация не может считаться обоснованной. В случаях, где психоз исчезает, несмотря на продолжение лечения, речь идет скорее всего не о лекарственном психозе, а о психических нарушениях, вызванных заболеванием, по поводу которого лекарство было назначено. Так, у больных, начавших прием фенамина уже после начала психоза, он может не оказывать никакого влияния на симптоматику и течение заболевания или лишь незначительно видоизменять картину психоза.

Отнятие фенамина в большинстве случаев ведет к быстрому исчезновению психических нарушений — больные поправляются через несколько дней — 1—2 недели. Так, из 30 больных, изученных Коннеллом и длительно принимавших фенамин, у 15 человек психоз прошел менее чем через 1 неделю, у 1 — через 2 недели, у 5 — через 2—4 недели и лишь у 2 — спустя 5—7 недель (у 7 больных продолжительность психоза неизвестна). На кратковременность психозов указывает большинство исследователей. Однако не всегда течение и исход психозов столь благоприятны. Психоз может продолжаться 2—3 месяца, а иногда 5—7 месяцев после отнятия фенамина. Аллье описал больную, у которой в течение полутора лет после прекращения приема фенамина продолжался психоз со слуховыми псевдогаллюцинациями комментирующего характера, ощущением, что ею управляют. Больная считала, что Ватикан с помощью радара заставляет ее двигаться, что все остальные люди управляются таким же образом. Через 1,5 года наступило полное выздоровление с критическим отношением к перенесенному. У некоторых больных, несмотря на длительное наблюдение, выздоровление не наступило, оставался либо хронический параноидный синдром, либо состояние дефекта, сходного с шизофреническим, реже — хроническое маниакально-эмоциональное состояние. Судить о частоте таких затяжных психозов трудно, так как большинство авторов располагает несколькими наблю-

122

дениями. Японские исследователи Сано и Нагасака, приводящие наблюдения над 599 больными, злоупотреблявшими фенамином, сообщают, что у 62% развились психозы, сравнительно быстро закончившиеся выздоровлением, а у 10% психоз не прошел спустя 6 месяцев после отнятия фенамина. Если суммировать данные европейских и американских авторов, располагающих сравнительно большим числом наблюдений, то получаются сходные цифры: из 54 больных, описанных Кон-неллом, Марли, Ивенсом, Германом и Наглером, затяжные психозы наблюдались у 8 человек, т. е. примерно в 15% случаев. Хотя в большинстве случаев фенаминовые психозы заканчиваются быстро, возобновление приема фенамина нередко ведет к рецидивам, количество которых может быть весьма велико. Так, Флэнаган и Тэйлор наблюдали больного, который на протяжении примерно 5 лет 17 раз поступал в психиатрическую больницу с картиной возбуждения, «легкой спутанности» и бредовыми идеями. Психоз каждый раз развивался (После приема больших доз фенамина, продолжался около недели и заканчивался выздоровлением. Часть больных поправляется после повторных психозов так же быстро, как и после первого психотического эпизода. Однако в некоторых случаях улучшение выражается только в исчезновении галлюцинаций и бреда, в интервалах между психозами остается эмоциональная холодность, резонерство и разорванность мышления или исчезает двигательное беспокойство, поведение становится внешне упорядоченным, больные уклоняются от расспросов о галлюцинаторных и бредовых переживаниях, но не обнаруживают к ним критики и, возможно, диссимилируют. Понятно, что подобные случаи лишь весьма условно можно расценивать как улучшение, не говоря уже о выздоровлении.

У другой части больных, быстро поправившихся после первого психоза, повторные психозы могут принимать затяжной характер, протекая, как правило, >в форме галлюцинаурно-параноидного синдрома на фоне ясного сознания.

Соматические и неврологические симптомы при фенамино-вых психозах весьма скудны. Нередко, особенно при остром начале психоза, могут наблюдаться мидриаз, оживление сухожильных рефлексов, тремор, гиперемия лица, тахикардия, сухость во рту, но при затяжных психозах соматические и неврологические нарушения могут отсутствовать. Не обнаруживается и патологических изменений со стороны клинических анализов мочи и крови. Известную помощь в диагностике может оказать определение содержания амфетаминов в моче с помощью сп^ктрофотометрии по методике Коннелла. Однако, во-первых, сам вопрос о проведении такого исследования (ко-

торое вряд ли можно и нужно проводить всем больным) возникает тогда, когда есть подозрение, что больной принимал фенамин, во-вторых, фенамин удается обнаружить в моче только в первые дни .после начала психоза, тогда как вопрос об ■отграничении от шизофрении возникает обычно как раз в тех случаях, когда психоз затягивается.

Вполне понятно, что развитие, иногда постепенное, галлю-цинаторно-параноидного синдрома, возникшего без всякого внешнего повода (больные нередко упорно скрывают злоупотребление фенамином и от родных и от врача) при ясном сознании, особенно при наличии своеобразных нарушений мышления, кататонических симптомов и т. и. прежде всего заставляет заподозрить шизофренический процесс. Большинство исследователей не только отмечает это сходство, но и подчеркивает, что при отсутствии анамнестических данных отличить психоз, вызванный фенамином, от параноидной формы шизофрении невозможно. Действительно, этим «больным в .психиатрических больницах нередко ставится диагноз шизофрении, проводится лечение инсулиновым и комами, ЭСТ и даже лобо-томия.

Брейтнер собрал ряд случаев, где была диагносциро-вана шизофрения и где имело место лишь привыкание к фенамину или его прием для похудения. Спустя месяцы .и годы все эти больные «были «похожи на шизофреников». Естественно возникает вопрос, не было ли у части больных, особенно с затяжными психозами, шизофрении, спровоцированной злоупотреблением фенамином. Высказывалось даже предположение, что некоторые больные начинают прием фенамина для устранения чувства вялости и апатии, вызванных начинающимся шизофреническим процессом. Однако по наблюдениям Коняела все больные с психозом, начавшие прием фенамина .из-за слабости и вялости, быстро выздоровели после помещения в больницу и отнятия фенамина. Между тем, как раз у этой категории больных следовало бы ожидать затяжного течения болезни, если считать, что слабость и вялость были первыми симптомами начинающейся шизофрении.

Опровергнуть предположение, что затяжные психозы это шизофрения, спровоцированная приемом фенамина, разумеется, невозможно, пока мы не располагаем критериями, позволяющими отличить шизофрению от психозов иной этиологии, протекающих с шизофреноподобными синдромами. Если стать на точку зрения, что любой психоз с картиной, сходной с шизофренией, продолжающийся длительное время после того, как закончилось действие экзогенного фактора (алкоголя, фенамина и т. д.), есть экзогенная провокация шизофрении, тогда описанные выше затяжные и хронические психозы следует классифицировать как шизофрению. Однако правильность та-

124

кого взгляда ничем не доказана. Напротив, наблюдения, в которых психозы, неотличимые от шизофрении (в том числе с явлениями психического автоматизма, которые считаются при шизофрении прогностически неблагоприятными), заканчивались полным выздоровлением либо вскоре после отнятия фенамина, либо через несколько месяцев, притом без всякого лечения, кроме общеукрепляющего, связь рецидивов психоза с возобновлением приема фенамина скорее свидетельствуют в пользу предположения, что и хронические психозы могут быть вызваны фенамином. Напомним, что фенамин исчезает из организма максимум через 7 дней и что, следовательно, при длительности психоза в несколько недель заболевание протекает в отсутствие фенамина, вероятно, за счет вызванных им нарушений обмена. Непонятно, почему, если эти нарушения компенсируются через несколько недель или месяцев после исчезновения фенамина из организма, психозы следует относить к интоксикационным, а если компенсация наступает через несколько месяцев — год или не наступает вообще — к шизофрении. Против процессуального характера затяжных психозов говорит и то обстоятельство, что после отнятия фенамина сохраняется симптоматика, имевшаяся во время его приема, но почти никогда не происходит ее нарастание.

Японский исследователь Гото, наблюдавший 23 больных, заболевших психически в связи с злоупотреблением фенамином и не поправившихся через 4—9 лет после начала психоза, нашел ряд отличий от шизофрении. Больные обнаруживали эмоционально-волевые нарушения, у 1/2 из них имелись ката-тонические аидоптики, у 1/4 — галлюцинации и бредовые идеи, однако они не были аутичными, реагировали на происходившие вокруг события, моторика их оставалась естественной. Эти отличия весьма относительно, т. к. хорошо известно, что у больных параноидной шизофренией на протяжении многих лет сохраняется эмоциональная живость, активность, естественная моторика.

Остро развившиеся психозы с обильными слуховыми галлюцинациями и вторичным бредом преследования весьма сходны и с острым алкогольным галлюцинозом. И здесь диагноз может быть установлен лишь на основании данных анамнеза, а в случаях, когда больные одновременно принимали и большие дозы алкоголя и фенамин, решить, что явилось причиной психоза, практически невозможно.

При остром отравлении фенамином рекомендуется промывание желудка, назначение седативных средств, преимущественно барбитуратов, дача больших количеств жидкости. Специфических антидотов амфетаминов до настоящего времени нет. Следует иметь в виду, что фенамин легко всасывается, в

том числе и из кишечника, поэтому промывание желудка в поздние сроки (через несколько часов) вряд ли может дать эффект. Лечение фенаминовых психозов обычно ограничивается отнятием фенамина. Никаких специфических методов лечения (в случае затяжного характера психоза) не существует. Применяются обычные симптоматические средства — аминазин, резерпин, инсулин, иногда ЭСТ.

Патогенез фенаминовых психозов не выяснен. Длительность приема и дозы весьма различны, хотя по мнению Коннелли существует минимальная суточная доза, способная вызвать психоз. Такой дозой он считает 50 мг фенамина (этой дозе соответствует 25 мг первитина и 100—150 мг прелюдина). У больных, принимающих меньшие дозы, психоз не возникает. Мнение Каизерлинка, согласно которому отсутствие расстройств сознания (при хроническом злоупотреблении) объясняется недостаточно высокой дозой фенамина, может быть принята лишь с оговоркой, что при наличии привыкания к фенамину даже большие дозы недостаточны, чтобы вызвать расстройство сознания, тогда как при остром отравлении эти дозы могут вести к нарушениям сознания.

Некоторые авторы придают основное значение особенностям преморбиды, в первую очередь подозрительности, склонности к параноидным реакциям, а также неуверенности в себе, чувству зависимости, потребности в опоре (эти последние черты скорее можно считать способствующими развитию злоупотребления фенамином). Однако уже упоминалось, что у ряда «фенаминоманов», в том числе давших психоз, никаких особенностей преморбидной личности отметить не удалось. Известную роль в развитии психических нарушений может играть хроническая бессонница, нередко наблюдающаяся у лиц, длительно принимающих фенамин. В настоящее время получено большое количество как клинических, так и экспериментальных данных, ясно показывающих, что лишение сна физически и психически здоровых людей закономерно ведет к развитию психозов.

Механизм центрального действия фенамина недостаточно изучен. Считают, что фенамин активирует ретикулярную формацию либо непосредственно — действуя на адренергические нейроны, либо косвенно, но оказывает также и диффузное влияние на все отделы головного мозга, включая кору.

Стимулирующее действие фенамина, помимо активирования ретикулярной формации, может быть обусловлено торможением передачи в синапсах с высвобождением от тормозящих влияний высших отделов мозга. Из химических механизмов наибольшее значение придается торможению моноаминоксидазы

и нейтрализации депрессорного действия тирамина и других аминов на дыхание ткани мозга. Вместе с тем отмечали как увеличение, так и уменьшение циркуляции крови в мозгу и потребления кислорода тканью мозга.

Большинство экспериментов, на которых основаны выводы о механизме действия фенамина, проведены на животных и поэтому перенос этих данных на человека не может быть принят безоговорочно.

Мы нашли лишь одну работу Хайяши, который исследовал *in vitro* участки мозговой ткани, удаленные у психически больных, подвергшихся лоботомии. При этом у 20 больных шизофренией и 2-х больных хроническим фенаминовым психозом он обнаружил уменьшение потребления глюкозы и образования молочной кислоты при неизменном потреблении кислорода. У 8 больных другими психическими заболеваниями таких изменений в обмене не выявлено, что, по мнению автора, подтверждает сходство фенаминовых психозов с шизофренией.

Понятно, что при отсутствии полного представления о механизме действия фенамина на головной мозг и о том, какое влияние оказывают перечисленные изменения обмена головного мозга на психическое состояние человека, дать биологическое объяснение механизма фенаминовых психозов невозможно. В настоящее время можно объяснить лишь общее стимулирующее действие фенамина.

В заключение кратко коснемся применения фенамина при лечении психических заболеваний. Этот вопрос подробно рассмотрен в монографии проф. Серейского, поэтому мы рассмотрим лишь современное положение вещей.

Применение фенамина для купирования алкогольной абстиненции следует считать противопоказанным ввиду опасности привыкания» Лечение фенамином депрессивных больных, которое дает положительный эффект преимущественно при мягких формах депрессии, как эндогенной, так и невротической, а также в конце депрессивной фазы (при преобладании астении), в значительной мере утратило свою ценность в связи с появлением ряда новых антидепрессивных средств. К тому же фенамин у этих больных нередко ведет к обострению депрессии — появлению тревоги, суицидальных мыслей и даже попыток, бредовых идей.

При шизофрении лечение фенамином за редким исключением было безрезультатным и в настоящее время оставлено. В последние годы с успехом применяют фенамин при шизофрении в комбинации с нейролептиками или психотерапией. Наш опыт подтверждает целесообразность такого сочетания, особенно при преобладании апато-абулического синдрома. До

настоящего времени сохранило значение лечение фенамином детей с психопатиями или детей-органиков с психопатоподобным поведением — возбудимостью, агрессивностью, раздражительностью. Под влиянием лечения такие дети нередко становятся спокойными, поведение их упорядочивается, они могут успешно учиться в школе, интерес к знаниям и *целенаправленная* активность повышаются. Интересно, что по данным Кате и Джаспера, барбитураты в подобных случаях усиливают возбудимость и агрессивность. Результаты тем лучше, чем выше интеллект и чем выраженнее нарушения поведения. Интеллект, память, внимание (если речь идет об олигофренах) при этом не изменяются. В начале лечения может наблюдаться усиление агрессивности, плаксивости, раздражительности в течение 2—3 недель, но это не является показанием к отмене лечения и даже, «апротив, является прогностически благоприятным признаком. При отмене фенамина нарушения поведения обычно появляются снова, поэтому лечение должно продолжаться годами. Леви получил хороший эффект у 98 из 100 детей-психопатов, лечившихся по такой методике.

Иногда успешным оказывается лечение большими дозами фенамина больных эпилепсией — урежаются припадки, сглаживаются характерологические нарушения. Более отчетливо влияние фенамина на малые припадки, при больших судорожных припадках эффект хуже. Этот метод лечения эпилепсии не получил распространения, но может быть использован как дополнение к обычно применяемому противосудорожному лечению.

Механизм этого кажущегося парадоксальным эффекта не выяснен, попытки связать его с торможением моноаминоксидазы и накоплением в головном мозгу серотонина пока недостаточно убедительны, тем более, что и роль серотонина в генезе эпилептического припадка еще не доказана.

Эмпирической основой лечения стимуляторами состояний возбуждения является значительно большая по сравнению со здоровыми людьми частота парадоксального действия фенамина на больных с органическим поражением ЦНС.

Амфетамингвый (фенаминовый) шок, предложенный Деле-ем, собственно не является лечебным мероприятием, хотя иногда улучшает состояние больных неврозами. Методика заключается в быстром внутривенном введении 10—40 мг фенамина (или пер'витана). При этом становится ярче психопатологическая симптоматика — нарушения мышления, бредовые идеи, амбивалентность, манерность и т. д. Так как это действие кратковременно, амфетамин'новый шок рекомендуется применять в диагностически неясных случаях с целью уточнения диагноза.

В заключение отметим, что в СССР привыкание к фенами-

128

ну не получило сколько-нибудь значительного распространения благодаря строгому регламентированию продажи его населению и ограниченной сфере применения — главным образом для лечения нарколепсии (больные нарколепсией редко обращаются к психиатрам, поэтому мы не останавливаемся на лечении нар.колепсии стимуляторами: эти данные легко можно найти в отечественной литературе). Однако появление новых стимуляторов, как, например, грацидина (прелюдина), которые нередко применяются врачами и населением без должной осторожности, может привести к развитию токсикомании и токсических психозов, если не будут приняты необходимые меры предосторожности.

ЛИТЕРАТУРА

*

1. Банщиков В. М., Столяров Г. В. — В сб. Терапия психич. забол. Тр. I МОЛМИ т. 25 М., 1963, стр. 241
2. Галкин В. А., М и р о н ы ч е в А. В. — Ж- невропат, психиатр., 1962, т. 62, стр. 1396.
3. Руководство по фармакологии под редакцией Н. В. Лазарева, т. I, ■/[.. 190 1 стр. 403.
4. Машковский М. Д. — Вестник АМН СССР, 1961, № 10, стр. 68
5. Серейский М. Я. — Стимуляторы нервной системы М. — 1943.
6. Стрельчук И. В. — Клиника и терапия наркоманий М., 1956.
7. A b e l y P., B o b i n P., G e i e r S. — Ann. med. — psychol., 1960, v. 118, p. 167.
8. A l l i e z J. — Encephale, 1953, v. 42, p. 21.
9. Anderson E., Scott W. — Lancet, 1936, p. II, p. 1461.
10. A o k i Y. — Zbl. Neur., 1959, Bd. 151, S. 87.
11. Apfelberg B. — J. A. M. A., 1938, v. 110, p. 575.
12. A r g e n t a G. — Acta Neurol, 1960, v. 15, p. 355.
13. A s k e v o i d F. — Acta psychiat. neurol. Scand., 1959, v. 34, p. 145.
14. B a l e s t r i e r i A. — Nervenarzt., 1959, Bd. 30, S. 270.
15. Bakst H. — U. S. Naval. Med. Bull., 1944, v. 43, p. 1228.
16. Beamish P., Kiloh L. — J. Ment. ScL, 1960. v. 106. p. 337.
17. Bell D., Tret h o w a n W. — Arch. gen. Psychiat., 1961, v. 4, p. 74.
18. B e l l D., T r e t h o w a n W. — J. Nerv. Ment. Dis., 1961, v. 133, p. 489.
19. B e t h e l l M. — Brit. Med. J., 1957, № 5009, p. 30.
20. Binder H. — Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1945, Bd. 55, S. 243.
21. Bloomberg W. — J. Nerv. Ment. Dis., 1937, v. 85, p. 202.
22. Bonhoff G. Lewrenz H., — Uber Weckamine. Berlin-Gottingen-Heidelberg, 1954.
23. B o r g E. — Nord. Med., 1961, v. 65, p. 211.
24. B r a d l e y Ch. — Amer. J. Psychiat., 1937, v. 94, p. 377.
25. B r a n d a n G. — Nervenarzt, 1958, Bd. 29, S. 83.
26. Brown C — Milit. Surg., 1949, v. 104, p. 365.
27. C a l l a w a y E. — J. Ment. ScL, 1959, v. 105, p. 382.
28. Carlisle Sh., H e c k e r Ch. — Med. bull, veter. Administr., 1937, v. 13, p. 224.
29. Carr R., — Brit. Med. J, 1954, v. 1, № 4877, p. 1476
30. Casey J., H o l l i s t e r L., K l e i l J., coll. — Amer. J. Psychiat., 1961, v. 117, p. 997.
31. Chance M. — J. Pharmacol, exp. Therap., 1947, v. 89, p. 289.

32. Chapman A. — Amer. J. Psychiat, 1954, v. Ill, p. 43.
33. Clein L. — Brit. Med. J., 1957, p. I, p. 282.
34. Collins W., Poe R. — J. Pharmacol. Exper. Therap., 1962, v. 138, p. 120.
35. Connell P. — Amphetamine psychosis. London, 1958.
36. Connell P. — Biochemical J., 1957, v. 65, p. 7
37. Connell P. — Med. World., 1962, v. 96, p. 18.
38. Connell P. — Med. World., 1962, v. 96, p. 106.
39. Cutts K., Jasper H. — Arch. Neurol. Psychiat, 1939, v. 41, p. 1138.
40. Darling H. — Amer. J. Psychiat, 1961, v. 118, p. 558.
41. Daube H. — Nervenarzt, 1942, Bd. 15, S. 20.
42. Davidoff E. — Dis. Nerv. Syst, 1958, v. 19, p. 249.
43. Davidoff E., Reifenshtein E. — J. A. M. A., 1937, v. 108, p. 1770.
44. Delaury J. — Methodes biologiques en clinique psychiatrique Paris, 1950*
45. Discussion on benzedrine — Proc. Rjy. Soc. Med., 1939, v. 32, p. 385.
46. Dobkin A. — Anaesthesia, 1960, v. 15, p. 146.
47. Dobry S. — Prakt. Lek., 1962, № 10, p. 455.
48. Elste E. — Med. Monatsschr., 1959, Bd. 13, S. 484.
49. Evans J. — Lancet, 1959, p. 11, p. 152.
50. Freyhan — Delaware med. J., 1949, v. 21, p. 151.
51. Friedenberg S. — J. A. M. A., 1940, v. 114, p. 956.
52. Froelich R., Heckel R. — J. Clin. Exper. Psychopathol., 1962, v. 23, p. 91.
53. Frommel E., Fleury C. — Encephale, 1961, v. 50, S. 512.
54. Glanville M. — Brit. Med. J., 1957, p. I, p. 460.
55. Goodman L., Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. N. York, 1955, p. 516.
56. Goto T. — Psychiat. — Neurolog. jap., 1960, v. 62, p. 163.
57. Graham H. — Arch. Toxikol., 1959, Bd. 17, S. 268.
58. Graham H. — Amer. Practit, 1958, v. 9, p. 387.
59. Grantham H., Marlin A., Rouleau Y. — Laval med., 1962, v. 33, p. 85.
60. Greenwood R., Peachey R. — Brit. Med. J., 1957, Jslb 5021, p. 742.
61. Greving H. — Nervenarzt, 1941, Bd. 14, S. 395.
62. Guilmann E., Sargant W. — Brit. Med. J., 1937, p. I, p. 1013.
63. Hagueneau J., Aubrun W. — Rev. Neurol., 1947, v. 79, p. 129.
64. Hahne L. — J. A. M. A., 1940, v. 115, p. 1568.
65. Hamilton Ch. — Arch. Gen. Psychiat, 1960, v. 2, p. 104.
66. Mampton W. — Bull. N. Y. Acad. Med., 1961, v. 37, p. 167.
68. Han-sen P. — B KB. — O. Moller — Rauschgifte und Genussmittel Basel, 1951, S. 291.
68. Harder A. — Schweiz. med. Wschr., 1947, Jg. 77, S. 982.
69. Hart H. — J. A. M. A., 1949, v. 104, p. 1070.
70. Hayashi S. — Folia psychiatr. neurol. japon., 1960, Suppt № 6, S. 34
71. Hauty G., Payne R. — Amer. J. Public. Health., 1958, v. 48, p. 571.
72. Herman M., Nagler S. — J. Nerv. Ment Dis., 1954, v. 120, p. 268.
73. Himwich H. — R kn. The effect of pharmacologic agents on the nervous system. Baltimore, 1959, p. 356.
74. Hollister L. — Ann. N. Y. Acad. Set, 1962, v. 96, p. 80.
75. Jeri R. — Rev. scanid. Polic. (Lima), 1959, v. 19, p. 889.
76. Jordaa S., Hampson F. — Brit. Med. J., 1960, p. 11, p. 844.
77. Jorgensen F., Kodah T. — Zbl. Neur., 1962, Bd. 165, S. 332.
78. Kahan A., Millins A. — Brit Med. J., 1958, p. I, p. 1355.
79. Kalus F., Kucher J., Zull J. — Nervenarzt, 1942, Bet 15, S. 313- ;
80. Kalus F. — Psychiat Neurol, med. Psychol., 1950, Jg. 2, p. 109.
81. Kalus F. — Psychiat. Neurol., med. Psychol., 1950, Jg. 2, p. 138.
82. KarHP. — Arch, 'internet pharmacodyn., 1960, v. 123, p. 344.

83. K e l l e r E. — Ther. Gegenw., 1960, Bd. 99, S. 524.
84. Kevserlingk H. — Psychiat. Neurol, med. Psychol., 1950, v. 2, p. 1.
85. K a n p p P. — J. Nerv. Ment. Dis., 1952, v. 115, p. 406.
86. Koch R., P a m b o r M., Parmitzke K-, Rabending G. — Z. ges. innere Medi, 1962. Bd. 17, S. 122.
87. L a u b e n t h a l F. — Dtsch. med. Wschr., 1957, Bd. 82, S. 1749. ^8. Leake Ch. The amphetamines. Springfield-Illinois, 1958.
89. L e e n w e n W., Sterk C, Zieffuss E. — Folia psychiat. neerl., 1958, v. 61, p. 649.
90. L e v y S. — Amer. J. Psychiat., 1959, v. 115, p. 1062.
91. Lew in — Phantastica, Berlin, 1924.
92. M a r l e y E. — J. Ment. Sci., 1960, v. 106, p. 76.
93. M a s a k i Y.-WHO Technical report service 1956 (Geneva), № 102, p. 14
94. M a t h i a s S. — Lancet, 1951, p. I, p. 1420.
95. M c C o r m i c k T. — Dis. Nerv. Syst., 1962, v. 23, p. 219.
96. M e y l e r L. — Side effects of drugs. Amsterdam, 1957.
97. M e y l e r L. — Ned. T. Geneesk., 1960, Bd. 104, S. 1729.
98. M o r r i s J., M a c g i l l i v r a y R., M a t h i e s o n C. — J. Ment. Sci., 1955, v. 101, p. 131.
99. M o n r o e R., D r e l l H. — J. A. M. A., 1947, v. 135, p. 909.
100. M y e r s o n A. — Arch. Neurol. Psychiat., 1936, v. 36, p. 816.
101. M y e r s o n A. — J. A. M. A., 1940, v. 115, p. 2202.
102. Nandelstadh O. — Acta psychiat., 1951, Suppl., Bd. 60, S. 164.
103. Neuenschwander F. — Ugeskr. Laeg., 1959, v. 121, p. 1251.
104. Nicholson R. — Brit. Med. J., 1954; p. 11, p. 101.
105. N i c o l e l l i F. — Acta neurol., 1959, v. 14, p. 26.
106. N o r m a n J., S h e a J. — N. Engl. J. Med., 1945, v. 233, p. 270,
107. O k a d a — цит. по Connell'y
108. O'Flanagan P., Taylor R.-J. Ment. Sci., 1950, v. 96, p. 1033.
109. Patuck D.- Brit. med. J., 1956, p. 1, p. 670.
110. P e n n i n g t o n V. — Dis. Nerv. Syst., 1957, v. 18, p. 477.
111. Pierson W., Rasch P., Brubaker M.- Sportarzte, Prax, 1961, № 2—3, p. 80.
112. P o h l m a n A. — J. clin. exper. Psychopathol., 1957, v. 18, p. 159.
113. Proksova A., Nemecek J. — CSL Psychiat., 1959, Bd. 55, S. 36a
114. R e i f e n s t e i n E., D a v i d o f f E. — N. Y. St. J. Med., 1939, № I, p. 42.
115. R i o u x B. — Dis. Nerv. Syst., 1960, v. 21, p. 346.
116. R o s e W. — Arch. Toxikol, 1959, Bd. 17, S. 331.
117. Rutenfranz J., Jansen G. — Zbl. Neur., 1960, Bd. 155, S. 256.
118. Sano I., Nagasaka— Fschr. Neurol Psychiat., 1956, Bd. 24, S. 391
119. S c h e i n J., G o o l k e r P. — Amer. J. Psychiat., 1951, v. 107, p. 850.
120. Schinko, Solus — Neurol. Psychiat., 1955, v. 8, № 4.
121. Schneck J. — Milit. Surgeon, 1948, v. 102. p. 60.
122. Seager C, Foster A. — Brit. Med. J., 1958, p. 11, p. 950.
123. S h a n s o n B. — Brit. med. J., 1956, p. I, p. 576.
124. Shimamoto K-, Torii H. — Japon J. Pharmacol., 1961, v. 10 p. 126.
125. Shorvon H. — Brit. Med. J., 1945, p. 11, p. 285.
126. Shulgin A., Bunnell S., Sargent III — Nature, 1961, v. 189, p. 1011.
127. Silverman M. — Brit. Med. J., 1959, № 5123, p. 696.
128. S i m m a K. — Wien. Klin. Wschr., 1960, Bd. 72, S. 441.
129. Soloman Ph., Mitchell R., Prinzmetal M. — J. A. M. A., 1937, v. 108, p. 1765.
130. Spengler J. — Arch, exper. Pathol. Pharmacol., 1962, Bd. 244, S. 153.
131. S p i e g e l b e r g U. — Nervenarzt., 1954, Bd. 25, S. 276.

132. Stachelin J. — Z. Neur., 1941. Bd. 173. S. 598. ¹
133. Storz H., Kirck B. — Dtsch. med. Wschr., 1937. Bd. 10. S. 393.
134. Swanson D., Smith X — Amer. J. Psychiat, 19jH, v, 118, p. 419.
135. Taylorl-N. Engl. J. Med.. 1941, v. 224, p. 197. 1-36. Tolentinol. — Med. Psicosom., 1957, v. 2. p. 300.
137. Tolentinol. — Riv. Neurol., 1958, v. 28, p. 81.
138. Tolention 1., D'Avossi B. — Arch, psicol. neurol, psichiat., 1957, v. 2, p. 127.
139. Ulrich H. — N. Engl. J. Med., 1937, v. 217, p. 696.
140. Walker W., Harvey J. — Amer. J. Med., 1953, v. 14, p. 633.
141. Wallis G., McHarg J. — Brit. Med. J.. 1949, p. 11, p. 1394.
142. Wallher R. — Psychiat. Neurol, med. Psychol., 1951, Jg. 3, S. 165
143. Wand S. — J. A. M. A., 1938, v. 110, p. 206.
144. Wilbur D., MacLean A., Allen E. — Proc. Staff. Meet. Mayo clin., 1937, v. 12, p. 97.
145. Wilbur D., MacLean A., Allen E. — J. A. M. A.. 1937, v. 109, p. 549.
146. Wunderle F. — Arch. Psychiat., 1941, Bd. 113, S. 504,
147. Yoshimoto Ch. — Fol. psychiatr. neurol. jap., 1957, Bd. 11, S. 48.
148. Yoshimoto Ch. — Folia psychiat. neurol. japon., 1959, Bd. 13, S. 174.
149. Young D. a. Scoville W. — Med. Clinics of North America 1938. v. 22, p. 637.
150. Young G., Simson C, Frohman Ch. — J. Nerv. Ment. Dis., 1961, v. 132, p. 234.
151. Young R., Gordon M. — J. Neurochem., 1962, v. 9, p. 161.
152. Zondek L. — Psychiat. et Neurol, 1958, v. 135, p. 227.
- ; '

ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ КОФЕИНОМ

Включение в раздел о лекарственных психозах главы об изменениях психики, вызываемых кофеином, является в известной степени условным, так как причиной этих изменений чаще всего являются напитки, содержащие кофеин — чай и кофе, не являющиеся лекарствами. Так как, однако, основным фактором, содержащимся в этих напитках и влияющим на организм человека, в том числе на состояние центральной нервной системы, является кофеин, широко применяющийся в качестве лекарственного средства, мы сочли целесообразным рассмотреть действия кофеина «а ЦНС» наряду с действием других лекарств, тем более, что вредные последствия действия кофеина и содержащих его напитков часто недооцениваются.

Употребление напитков, содержащих кофеин, в качестве стимуляторов известно на протяжении многих сотен лет. В Китае чай употребляется с 3—4 века н. э., но предания приписывают открытие чая легендарному императору Шен-Нунпу, жившему в 30-м веке до н. э. Существует китайская легенда о божественном происхождении чая.

В ней рассказывается, что Дарма, сын-короля Косьюво, прибыл в Китай для основания новой религии и, чтобы достичь высшего совершенства и увидеть высшее существо, длительное время молился, истязал свою плоть и бодрствовал ночами. Однажды, побежденный усталостью, он уснул, а проснувшись в наказание отрезал себе веки и бросил их на землю. На другой день на том же месте вырос куст, листья которого дали ему бодрость и новые силы — это и был чай.

Начало употребления кофе неизвестно, но по-видимому восходит к давним временам. О первом знакомстве европейцев со стимулирующим действием кофе монах Антонио Фаус-то Нейроне сообщает, что однажды йеменский пастух обратился к приору местного монастыря с жалобой, что его козы

становятся дикими и совсем не спят. Обнаружив, что козы поедают плоды маленького деревца, как оказалось впоследствии — кофейного дерева, — изобретательный приор начал давать эти плоды монахам, чтобы они не засыпали во время ночных молитв и добился желаемого эффекта. В Европе чай и кофе появились почти одновременно — в первой половине 17-го века (в странах арабского Востока и в Турции он стал распространяться раньше). Кофе первое время вызывал споры, имел как сторонников, так и противников, неоднократно подвергался запрещению. Так, итальянский естествоиспытатель 18 века Реди писал: «Я скорее выпил бы яд, чем стакан горького вредного кофе». Напротив, Шейх Абд-Аль-Кадир называл кофе «напитком дружащих с богами, рассеивающим заботы и дающим здоровье тем, которые трубятся, чтобы достичь Мудрости. Однако в 18—19 веках «чай и* кофе завоевали всеобщее признание.

Действующее начало кофе -и чая — кофеин выделен в 1820 году Рунге из кофейных зерен и в 1827 году Ондри из чайного листа, его химическое строение было установлено в конце 19-го века Эмилем Фишером. Кроме чая и кофе, кофеин содержится в «парагвайском чае», семенах гуараны и в зернах кола, но в нашей стране они не употребляются. Хотя теоретически допустимо существование в кофе и чае других продуктов — помимо кофеина — оказывающих влияние на ЦНС, однако существование таких продуктов не доказано и практически действие чая и кофе аналогично влиянию аналогичных доз чистого кофеина.

Стимулирующее действие кофеина на ЦНС достаточно хорошо известно, поэтому мы не останавливаемся на нем подробно. Кофеин, в первую очередь, облегчает течение ассоциаций, количество их возрастает, с ним ассоциации становятся более образными и пластичными. В экспериментах показано ускорение счета, облегчение заучивания слов, решения шахматных задач. Восприятие становится более ярким, настроение повышается, возможно появление эйфории, увеличивается двигательная активность, сон нередко нарушается, но иногда наблюдаются сонливость и сон. Влияние на сон, по крайней мере, частично, зависит от мнения человека о действии того или иного напитка: так некоторые люди не могут уснуть после кофе, но спокойно засыпают выпив чая, хотя чашка кофе и чая содержит примерно одинаковое количество кофеина. Действие кофеина на людей, находящихся в состоянии утомления, более отчетливо, чем на людей, хорошо отдохнувших. Вопрос о возможности развития токсикомании (кофеинизм, теизм) до настоящего времени вызывает разногласия. Многие исследователи утверждают, что напитки, содержащие кофеин

-не ухудшают ни соматического, «и психического здоровья, вряд ли заслуживают рассмотрения как причины психических нарушений. Так, Ханзен указывает, что развитию токсикомании препятствуют -неприятные субъективные симптомы, в первую очередь, тахикардия, возникающие при попытке увеличить дозу кофеина, а обычные дозы оказывают лишь весьма слабое эйфоризирующее действие. По мнению Варбурга симптомы кофеинизма настолько нехарактерны, что нет уверенности в том, что причиной их не являются особенности характера, истерия или другие заболевания и что их напрасно приписывают действию кофеина. Свою обзорную работу, посвященную чаю и кофе, Варбург заканчивает словами Абд Аль-Ка-дира:

О кофе, ты устраняешь все заботы, К тебе стремятся те, которые учатся, Пей его спокойно и не слушай глупцов, Проклинающих его без причины.

Однако в ряде работ имеются указания на то, что длительное употребление чая и кофе может вызвать как симптомы хронического отравления, так и истинную токсикоманию с влечением к кофеину и психическими и соматическими нарушениями.

Хроническое отравление кофеином может наблюдаться, «например, у поваров, варящих кофе, у дегустаторов чая, т. е. у лиц, которые по роду своей деятельности употребляют регулярно большие количества кофеина. Это отравление характеризуется головными болями, головокружениями, чувством давления в голове, шумом в ушах, нарушениями зрения, похуданием, падением аппетита, бессонницей, сердцебиением, нерегулярным пульсом, чувством жжения в области сердца, чувством жара, которое сменяется ознобом, поносами и запорами, рвотами, иногда с кровью, дизурией, судорожными подергиваниями мышц лица и конечностей, дрожанием рук, иногда — наблюдаются параличи и коллапсы. На этом фоне могут развиваться и разнообразные психические нарушения, — раздражительность, ипохондричность, подавленное настроение, ослабление памяти и интеллекта, истерические припадки. Однако в доступной нам литературе нам удалось найти лишь краткие упоминания о возможности развития токсикомании, обычно без описаний ее клинической картины и без историй болезни больных; то же относится и «к психозам, связанным с острым или хроническим отравлением кофеином. Поэтому при описании психических нарушений, вызываемых кофеином, мы вынуждены руководствоваться в значительной степени собственными наблюдениями.

И. В. Стрельчук в монографии «Клиника и лечение нарко-маний» приводит краткое описание теизма, согласно которому для этих больных характерны неустойчивость настроения с преобладанием грустного настроения, нерешительность, боязливость, мнительность, повышенная внушаемость, замедление темпа мышления.

Наши наблюдения над больными, длительно злоупотреблявшими кофеином (крепким чаем) существенно отличаются от описания, данного проф. Стрельчуком. Все наши больные обнаруживали несколько повышенное настроение, эйфоричность, которые обычно сочетались с развязностью, двигательной расторможенностью, грубостью, цинизмом, гиперсексуальностью, возбудимостью и склонностью к конфликтам; вплоть до агрессии по отношению к окружающим. Эта картина весьма сходна с психопатией возбудимого типа, нередко больным ставился первоначально диагноз психопатии и лишь в дальнейшем выяснялось, что эти больные злоупотребляли кофеином и что изменения личности развились уже после начала злоупотребления и не были свойственны им прежде. Наши наблюдения недостаточно многочисленны, поэтому выводы могут быть лишь предварительными, но все же обращает на себя внимание, что изменения личности нередко развиваются уже через 1—2 года после начала злоупотребления (особенно при злоупотреблении «чефиром», ■— напитком, приготовляемым ■путем длительного кипячения больших количеств чая, — 100— 150 г в небольшом количестве воды). При употреблении крепкого чая, «приготовленного обычным способом и, следовательно, содержащего меньшие концентрации кофеина, как привыкание, так и появление характерологических изменений появляются в более поздние сроки. Как и при других наркоманиях можно наблюдать наряду с «чистым» кофеинизмом, сочетание его с злоупотреблением алкоголем или чередование периодов злоупотребления алкоголем с периодами злоупотребления кофеином. Теоретически допустимо и комбинированное злоупотребление кофеином со снотворными (для устранения бессонницы вызываемой кофеином), однако мы не наблюдали подобных случаев и не встретили таких описаний в литературе, хотя сочетание злоупотребление амфетаминами .и снотворными по данным зарубежные авторов наблюдается нередко.

Явления абстиненции при прекращении приема кофеина выражены нерезко и весьма сходны с абстиненцией при отнятии других стимуляторов ЦНС — амфетаминов и прелюдии а. Они выражаются преимущественно в вялости, слабости, сонливости, подавленном настроении, иногда — бессоннице, головных болях, сердцебиениях. Эти изменения непродолжительны — от нескольких дней до 1 недели — и сменяются свойст-

венным болезненным поведением—эйфорией, расторможенностью, подвижностью и т. д. Тяжелая абстиненция с судорожными припадками и психозами не наблюдалась.

Соматические симптомы при кофеинизме выражены незначительно. Могут наблюдаться тремор рук, иногда языка, губ, судорожные подергивания мышц лица и конечностей, особенно икроножных мышц, повышение болевой чувствительности, оживление сухожильных и надкостничных рефлексов, невралгии, головные боли, головокружения, тахикардия и аритмии, порой сопровождающиеся чувством страха и тревоги, похудание, снижение аппетита, задержка менструаций у женщин и снижение потенции у мужчин, бессонница с кошмарными сновидениями. Однако наличие этих симптомов не обязательно, они чаще сопутствуют периоду приема кофеина и довольно быстро сглаживаются после его отнятия, тогда как изменения личности сохраняются длительное время.

Как и при других токсикоманиях, при кофеинизме наблюдается привыкание, выражающееся в уменьшении как его стимулирующего действия, так и влияния на соматические функции: уменьшаются или исчезают тахикардия, подъем артериального давления, усиление диуреза, повышение основного обмена, гиперсекреция слюны и желудочного сока. Это привыкание было показано как в многочисленных экспериментах на животных, так и при исследовании человека. Смертельная доза для животных повышается всего - на 50%, однако смертельная доза для человека во много раз превышает терапевтические дозы, оказывающие стимулирующее действие (считают, что она равна примерно 10 г), поэтому практически лица, злоупотребляющие кофеином, могут повышать дозы в несколько десятков раз без опасности для жизни, даже если чувствительность их к кофеину не меняется.

Таким образом, при злоупотреблении кофеином могут наблюдаться все признаки токсикомании: влечение к приему кофеина, привыкание (отметим попутно, что само по себе привыкание может наблюдаться и к лекарствам, не вызывающим токсикомании) абстиненция при прекращении приема и изменения личности.

Приведем одно из наших наблюдений.

Больной Гр-ев А. М. 20 лет, рабочий, находился в Читинской областной психоневрологической больнице с 10.II по 8.IV—1960 года.

В раннем детстве лишился родителей, ничего о них не помнит.

Воспитывался в детских домах. С 8-летнего возраста начал учиться в школе, учеба давалась с трудом, однако переходил из класса в класс, окончил 7-летку, а затем И-месячные курсы киномехаников, начал работать по специальности, посещал 8-ой класс вечерней школы. По характеру был спокойным, замкнутым, много и охотно читал, любил кино.

В 17-летнем возрасте «знакомые ребята» познакомили его с упо.т-

реблеением «чефира» (напиток, получаемый длительным кипячением сухого чая). Сначала выпил несколько глотков, -после чего чувствовал прилив бодрости, исчезала усталость, не хотелось спать, «как будто масло на языке». Успешно окончил 8-ой, а затем и 9-ый класс. Дозу «чефира» постепенно увеличивал, уже к концу 1958 года пил ежедневно и расходовал в день по 50 г. чая (около 1,5 г чистого кофеина). Обычно чувствовал бодрость хотелось работать, веселиться, все казалось доступным, движения становились быстрыми, легкими, охотно и много говорил, иногда развивалось половое возбуждение. Ночами почти не спал» но к утру испытывал сонливость. Временами вместо обычной бодрости появлялись вялость, апатия, подавленное настроение. В это время уже не мог подолгу удерживаться на работе, имея специальность киномеханика, работал разнорабочим, обычно через 1—3 месяца увольнялся с работы, — объясняет это «плохими заработками» и плохим отношением товарищей и начальников. Несколько раз менял место жительства. Летом 1959 года приехал в Читу. Не имея постоянного места жительства и заработка, ночевал на вокзале, нищенствовал. Несколько раз задерживался милицией за бродяжничество. В сентябре 1959 года работники милиции устроили его на работу подсобным рабочим, поселили в общежитии. К этому времени расходовал в течение дня 75 г чая (~ 2,25 кофеина). Несколько раз пытался воздержаться от приема «чефира», но каждый раз появлялась общая слабость, сонливость, сжимающие боли в области сердца, боли в желудке, после приема «чефира» все эти явления исчезали и больной снова начинал злоупотреблять «чефиром». Алкоголь употреблял редко, никогда не выпивал более 150—200 г, влечения к ачкоголю не испытывал¹. Последний год-полтора изменился и характер больного — стал грубым, раздражительным, скандалил по пустякам. К людям относился иронически-пренебрежительно. Потерял интерес к учебе и к работе. Собирался окончить 10-ый класс, но в школу так и не поступил. Нередко прогуливал, особенно, если после бессонной ночи клонило ко сну. Последние месяцы перед поступлением после приема «чефира» появлялись тоскливость, беспредметный страх, предчувствие близкой смерти, боялся ложиться спать, опасаясь, что может умереть во время она. С начала января 1960 г. «стало особенно тяжело, потерял интерес к жизни», ничего ие читал, не ходил в кино. После ссоры с одним из рабочих в течение 3 недель не выходил на работу «сидел дома, глушил чефир и занимался на гитаре». Со слов воспитателя общежития известно, что больной с момента устройства его на работу часто прогуливал, ссылаясь то на болезнь, то на отсутствие денег, одежды, обуви и т. д. Если же и выходил на работу, то обычно старался ничего не делать, бесцельно слонялся по стройке. Купил себе гитару и ноты, оказал, что будет обучаться игре на гитаре, но дальше желания дело не пошло. В общежитии обычно играл на бтлиарде, больше ничем «е занимался. Каждые 30—60 минут пил чай, заваривая пачку чая на 3/4 стакана воды. По просьбе администрации к больному был вызван врач-исихизтр, доставивший его в больницу.

На приеме был полностью ориентирован. Отвечал неохотно, грубо, жаловался на вялость, плохое настроение, говорил, что были мысли о самоубийстве — «перебрал все способы и остановился на том, что лучше подождать». В больнице в течение первой недели ничем не занят, сонлив, большую часть времени проводит в постели, жалуется нз слабость, покалывания в области сердца, плохой аппетит. С врачом разговаривает неохотно, во время беседы смотрит в землю; раздражается, когда его расспрашивают о заболевании — «надоело уже». Ест мало, много спит, — 12 и более часов в сутки. Легкая тахикардия до 90 в 1 мин, пастозность лица. В остальном соматический статус без отклонений от нормы. В неврологическом статусе: левая глазная щель несколько уже правой, анизокория D>S, расходящееся косоглазие, вяловатая реакция зрачков на свет, тремор пальцев вытянутых рук. Анализы крови,

мочи, спинномозговой жидкости,
J 38

глазное дно, рентгеноскопия грудной клетки — без особенностей. Через неделю, в течение которой получал общеукрепляющее лечение, стал живее, активнее, улучшился аппетит, исчезли сонливость, тремор, тахикардия. Ни на что не жаловался, стал помогать персоналу в отделении. По мере исчезновения явлений абстиненции все более отчетливо выступали изменения личности: с марта месяца и вплоть до выписки из больницы больной несколько расторможен, циничен, груб, особенно с больными, которых счи-; эт слабее себя и с младшим персоналом. С физически более крепкими больным не конфликтует, грубости по отношению к врачам не допускает. Настроение несколько повышено, склонен к плоским шуткам. Галлюцинаций и бреда выявить не удастся. Память и интеллект не нарушены. Первое время утверждал, что влечение к чаю уменьшилось, что он хочет лечиться. Однако веко-ре, работая на кухне, похитил пачку чая. тайком за-варил его и выпил. После этого стал категорически отказываться от лечения, настаивал на выписке. В неврологическом статусе изменений не произошло (за исключением исчезновения тремора и нормализации сухожильных и периостальных рефлексов). Выписан 8.IV.60 г. Больной уехал из города, катамнестических сведений нет.

Диагноз: теизм с изменениями личности.

Аналогичный характер изменений личности мы наблюдали и у других наших больных. При кофеиномании, как и при других нарко- и токсикоманиях (например, при хроническом алкоголизме) можно видеть, что изменения психики, вызываемые

однократном приемом кофеина, при хроническо злоупотреблении этим веществом прервщаются в стойкие черты личности. Возникает вопрос, является ли теизм редким явлением, представляющим только казуистический интерес, или же он более распространен, чем это принято считать? Мы не располагаем статистическими данными о распространенности теизма, однако у нас сложилось убеждение, что теизм отнюдь не является чрезвычайной редкостью. Пристрастие к крепкому чаю иногда удается при опросе выявить у больных, явившихся

на прием к врачу в связи с другими заболеваниями. Однако сами кофеиноманы, как правило, не обращаются к врачу за медицинской помощью и попадают в лечебное учреждение либо в связи с развившимся у них психозом, либо на экспертизу — в этом случае характерологические изменения, обнаруживаемые больными, являются как причиной совершаемых ими антиобщественных поступков, так и основанием для направления их на экспертизу. Однако диагноз может остаться невыясненным, если больных специально не расспрашивают о том, не злоупотребляют ли они чаем, и они рассматриваются как психопаты или лица страдающие иными заболеваниями. В условиях коллектива, где поведение каждого из его членов привлекает к себе внимание окружающих, кофеинизм оказывается относительно частым явлением. Так, М. Д. Шпа-церман в течение 3 лет наблюдал более 20 кофеиноманов, причем большинству из них первоначально ставили диагноз психопатии. Население иногда обнаруживает гораздо лучшее зна-

комство с токсическим действием чая, чем врачи. У одного из наблюдавшихся нами больных с острым отравлением кофеином («чефи/ром») соседи, вызванные женой, сразу же высказали правильное предположение о причине отравления, тогда «как в больнице диагноз был установлен только после выхода больного из -психотического состояния и получения анамнестических сведений.

I

Вопрос о прогнозе кофеиноманий остается невыясненным, так как в литературе отсутствуют катамнестические сведения об этих больных. Незначительная выраженность явлений абстиненции еще не доказывает, что эти больные могут без труда прекратить злоупотребление чаем или кофе. Вагнер сообщает о больной, у которой прием кофе неоднократно вызывал приступы судорог в правой руке и одновременно нарушения зрения и речи, во время одного из таких приступов развился паралич правой руки, сохранявшийся около 2 недель. Несмотря на это больная каждый раз возобновляла прием больших •количеств кофе. Некоторые из наших больных, подобно описанному выше больному Гр-ву, отрицая на словах влечение к чаю, тем не менее пускались на всякие ухищрения, чтобы добыть его, не удовлетворяясь чаем обычной крепости, который они получали в больнице. Собственно психозы могут возникать как при однократном приеме больших доз кофеина (в том числе и лицами никогда не злоупотреблявшими чаем), так и на фоне длительного зло употребления. Чувствительность к кофеину и, следовательно— дюза вызывающая острое отравление могут варьировать в широких пределах. Известны случаи, когда после приема 3—5 г кофеина возникали общие признаки отравления (сердцебиение, тремор, судорожные подергивание мышц, поносы), но сознание больных оставалось ясным и психические нарушения ограничивались лишь состоянием страха. Синдромы нарушения сознания возникают после однократного приема больших доз кофеина или после кратковременного резкого увеличения доз лицами, длительно употреблявшими чай (или кофе). В литературе чаще всего упоминаются дели-риозные состояния. Делирий при отравлении кофеином не отличается от делириозных состояний при других заболеваниях: расстройство ориентировки в окружающем, преимущественно зрительные галлюцинации, кратковременность, полная или частичная сохранность воспоминаний о происшедшем. Соматическая и неврологическая симптоматика у наблюдавшихся нами больных обнаруживала значительное сходство с симптомами, возникающими при отравлении атропином: резкое расширение зрачков с отсутствием реакций на свет и аккомодацию, атаксия, гиперемия, иногда синюшность кожных по-

кровав, сухость кожи и слизистых, сухой, покрытый коричневым налетом язык, тахикардия, сильная жажда. Часть больных не могла правильно оценить расстояние, предметы казались им расположенными ближе, чем в действительности, вследствие чего они грубо промахивались при попытке взять в руки тот или иной предмет. Иногда наблюдалось повышение температуры тела, повышение артериального давления. Приводим одно из наших наблюдений.

Больная Л-ва Е. Д. 40, лет. истопница. В прошлом тяжелых заболеваний не было. Имеет сына 13-ти лет. Алкоголь не употребляет. 10—11 1960 года после работы вместе с пришедшими к ней гостями выпила 40—50 мл «чефира» смешанного с кодеином (около 0,5 г кофеина и 0,1 г кодеина). Примерно через полчаса почувствовала головокружение, общую слабость «пустоту в голове», резкую сухость во рту, «внутри все горело», руки дрожали, не могла рассчитать свои движения, протягивала руку, чтобы взять спички, стакан, но они отодвигались. При попытке встать падала. Испытывала резкую жажду, но пить не могла. О коротком периоде времени, последовавшем затем, помнит смутно. Потом заметила, что в комнате стало светло как днем и появились двое незнакомых мужчин, которые расхаживали по комнате, из масленки и какого-то мешочка поливали подушку и все предметы в комнате желтой жидкостью, осыпали их желтым порошком. Эти мужчины переговаривались между собой, а один из них, погрозив ей кулаком, сказал «гели скажешь кому-нибудь, мы тебя убьем». Была твердо убеждена, что это грабители.

На соседней кровати увидела двух девушек, у одной из которых были рога «как у молодого оленя». Девушки смотрели на нее и одна из них выругала больную за то, что та на них не смотрит. Ручные часы, висевшие на стене у кровати, завертелись, превратились сначала в шар, а затем в паука. Из коробочки на столе вылетали жуки. Боялась, что эти жуки отравлены, «они и отравят ее сына, спавшего с ней рядом. Спинка кровати и печка были усеяны клопами. Несмотря на сильную сонливость не могла уснуть. Наутро по-прежнему испытывала страх. Боялась говорить с соседками, так как видела, что один из мужчин, одетый в розовую клетчатую рубашу, спрятался за печкой и грозил ей оттуда пальцем. Над печкой видела жука, под столом — кошку, державшую не то крысу, не то поросенка (впоследствии оказалось, что под столом лежала сумка и старая газета). У сына в ушах видела клопов и вытаскивала их. Во второй половине дня почувствовала себя несколько лучше, галлюцинации исчезли, но жаловалась на головную боль, общую слабость, резь в глазах, плохо видела, была рвота. Язык был сухой, с трудом ворочался, с трудом подбирала слова. При неврологическом обследовании — зрачки широкие, реакции их на свет и аккомодацию отсутствуют. Сухожильные и периостальные рефлексы с верхних и нижних конечностей повышены, легкий тремор пальцев вытянутых рук. Соматически без особенностей. Тахикардии нет. Ночь с 11/1 — на 12/1 спала беспокойно «бредила во сне». Последующие два дня, ботаника обнаруживала достаточную критику к перенесенному, была логично ориентирована, доступна, мидриаз, вялые реакции на свет и аккомодацию сохранялись до 13/11 — (3-е суток). Интересно отметить, что 12/1 после того, как больная выпила стакан чая обычной крепости, у нее посинели руки, появилось чувство онемения в ногах. Эти явления прошли через 1—2 часа.

Помрачение сознания может быть более глубоким, сопровождаясь бессмысленным двигательным возбуждением и последующей полной амнезией. В таких случаях, как например,

в приводимом ниже наблюдении, клиническая картина ближе к сумеречному состоянию сознания.

Больная Е-ва В. 34-х лет, находилась в Читинской областной психоневрологической больнице с 10/1 по 13/1—60 г. В детстве развивалась нормально. Окончила 5 классов. Работала продавцом, последнее время посудницей. Была замужем, с мужем разошлась. Имеет двух детей 10 и 12-ти лет.

■ I
В детстве болела корью. Взрослой кроме гриппа ничем не болела. Алкоголем не злоупотребляет. 10/1—1960 г., будучи в гостях у соседки вылила около 100 мл. чефира (около 1 г кофеина и 0,2 г кодеина). Минут через тридцать почувствовала слабость, небольшое головокружение, тремор * рук и ног, резь в глазах, сухость во рту, сильную жажду. Кожа лица и рук стала красной. С трудом встала и пошла домой. Что произошло с ней дальше не знает. По словам матери больная «несколько раз прошла мимо крыльца своего дома и в комнату ее ввел сосед. В комнате взяла с плиты чайник, стала поливать кипятком стол, стулья, ставила на стол пустые тарелки, затем стала ползать по полу, как будто что-то искала, что-то стряхивала с себя, окружающих не узнавала, на вопросы не отвечала или отвечала невпопад. На лице и руках появились темные пятна. Походка была шаткой, несколько раз падала. Машиной скорой помощи доставлена в больницу. На приеме была растеряна, на вопросы врача не отвечала, не выполняла инструкций, то жмурилась, то таращила глаза, озиралась по сторонам, прислушивалась, с кем-то переговаривалась. Опустившись на колени, стала что-то ловить в воздухе, от чего-то отмахивалась, повторяя: «отстаньте, не лезьте ко мне». Внезапно вскочив, набросилась на врача скорой помощи со словами «ты их задушила, я тебя за дуру». Кожа-гиперемирована, язык сухой, обложен коричневым налетом. Пульс 90 в I мин., ритмичный, артериальное давление 120/70, температура 36,8. Зрачки* широкие, на свет не реагируют. После промывания желудка, очистительной клизмы, внутривенного введения 20 мл. 30% раствора гипосульфита и 20,0 40%-го раствора глюкозы, больная уснула. На следующее утро была полностью ориентирована, доступна, обнаруживала амнезию на период психоза. Жаловалась и на слабость, плохое зрение, сухость во рту и чувство тяжести в голове.

При неврологическом обследовании отмечены мидриаз, отсутствие реакции зрачков на свет, аккомодацию и конвергенцию, тремор языка и пальцев вытянутых рук, интенционный тремор при пальце-носовой пробе. Не может читать, — «все буквы сливаются». В соматическом статусе — со стороны внутренних органов изменений нет, пульс 98 в 1 мин. ритмичный, р крови небольшой лейкоцитоз — 12000, формула не изменена. Моча без особенностей. В дальнейшем больная психических нарушений не обнаруживала. Нарушения со стороны зрачков и тремор сгладились на 3-й день после отравления. Выписана 13.1.1960 года психически здоровой. Помимо делириозных и сумеречных состояний мы наблюдали больного, длительно злоупотреблявшего крепким чаем,, у которого непродолжительное (3 дня) повышение дозы вызвало кратковременные психические нарушения, не укладывающиеся в рамки определенного синдрома нарушения сознания обычно определяемые в литературе термином «спутанность».

Больной Дм-в М. Р., 23-х лет, поступил в Читинскую психоневрологическую больницу 15.X. 60 года. Анамнестические сведения. Наследственность не отягощена. Родился в срок, рос и развивался нормально. В школе учился плохо — интереса к учебе не проявлял, был своенравным, непослушным, в 10-летнем возрасте убежал из дому, бродяжничал. Работать на

чал с 16 лет, но на работе «е уживался. В 17-летнем возрасте был осужден за кражу, около 3-х лет пробыв в заключении, освобожден досрочно. После освобождения поступил на работу, женился, но уже через полтора месяца был осужден — на этот раз за драку. В 20-летнем возрасте (1957 год), будучи в заключении, начал употреблять «чефир», заваривал на прием 25 г сухого чая. После приема «чеф.ира» ощущал бодрость, «жизнеспособность», настроение повышалось, облегчалось и ускорялось течение мыслей, появлялось желание много сделать, забывались неприятности. Пил почти ежедневно. Уже через год заметил, что если не выпьет чай, то появляется головная боль, сонливость, вялость, общая слабость, после 2-3 глотков «чефира» все эти явления исчезали. Потребности в повышении дозы не отмечал. Если выливал в день более 25 г (в расчете на сухой чай) появлялись бессонница и сердцебиения. Вернулся из заключения 13.X.60 г. Днем 13.X. вышел стакан «чефира» (25 г сухого чая) и 100 мл красного вина, а вечером еще стакан «чефира». На следующий день снова выпил еще стакан «чефира» и еще «глотка два» вечером. Ночь с 14-го на 15.X. спал плохо, часто просыпался. Днем 15.X.60 выпил еще стакан (25 г сухого чая). Вечерам не мог уснуть, начали путаться мысли, «язык ие поспевал за мыслями». Начал писать письмо, но закончить его не смог: «стали заплетаться мысли». По словам жены больной в этот день вел себя странно — рассказывал бесцельно по комнате, молчал или говорил невпопад.

Во время приема сообщил о себе паспортные сведения, знает, что доставлен в психиатрическую больницу. Правильно назвал текущий год и время года, но месяца назвать не смог («Месяц?... сейчас скажу... месяц какой, вы спрашиваете?... знаю, конечно... сейчас...»). Часто переспрашивает врача, начав говорить, по несколько раз повторяет начатую фразу, но не доводит ее до конца. Так, на вопрос, что он пил в последние дни, отвечает: «Сейчас скажу... вы спрашиваете, что я пил?... Что вы спросили? (вопрос повторен). — Сейчас скажу... что я пил?.., не могу вместе сложить мысли... Спокойнее надо сейчас... что вы мне говорите?... все слышу, но не всегда доходит».

Галлюцинаций и бреда выявить не удастся. Язык покрыт коричневым налетом, тоны сердца громкие, пульс ритмичный, 92 и 1 мин., а. д. 140/90» Зрачки широкие, реакции и а овет, аккомодацию и конвергенцию сохранены. Резкий тремор рук и сомкнутых век. Температура 37,4°. После вливания глюкозы с гипосульфитом и внутримышечной инъекции 50 мг аминазина уснул и спал до утра. На следующий день полностью ориентирован, говорит медленно, с длительными паузами, сам отмечает, что ему тяжело разговаривать. Быстро утомляется. Температура — 36,7°, а. д. 110/80, мидриаз исчез. Легкий тремор пальцев вытянутых рук. В последующие дни спокоен, поведение упорядоченное, критичен к перенесенному, затруднений при беседе не испытывает. Отрицает влечение к «чефиру», настаивает на выписке. Выписан 19.X.60 г. Диагноз: Теизм. Острое отравление кофеином.

Психозы, протекающие с картиной нарушения сознания, обычно кратковременны (в 8 наших наблюдениях от нескольких часов до нескольких суток) и заканчиваются выздоровлением. Однако у одной из больных, описанных Вагнером, пожилой женщины, употреблявшей в течение 2 лет большие количества «кофе (до 300 г в день — около 30 г «чистого -кофеина), психоз, характеризовавшийся дезориентировкой в окружающем, двигательным возбуждением, бессвязной речью, эпизодическими галлюцинациями зрения и эйфорией, закончился летально из

Наряду с синдромами нарушения сознания отравление кофеином может вызывать галлюциноз, развивающийся на фоне достаточной ориентировки в окружающем.

Больной Аг-в В. А. 24 лет, монтер, обследован амбулаторно. Всегда отличался хорошим здоровьем, по характеру спокойный, веселый, обидите тьмы й, легко уживается с люд лш. Алкоголем не злоупотребляет — выпивает в дни зарплаты, не опохмеляется, влечения к алкоголю не испытывает. Устойчив к алкоголю, пьянеет только от больших лоз (около 800 мл волки), в состоянии опьянения обычно спокоен. 12.11.1963 года вылил стакан водки и полстакана чефира (окоото 0,75 г чистого коф°иия), чувствовал себя хорошо, пьян не был. Лег спать, но вскоре проснулся от какого-то странного состояния — чувствовал сильную жажду, сухость во рту, былэ как-то жутко, доносился какой-то шопот, хотя пройдя по вагону (в котором он живет) убедился что все спят; слышал чьи-то шаги по крыше вагона, затем услышал голос, который отдавал ему приказания, которые он тут же выполнял. Повинуясь голосу, внезапно напал на дежурную по вагону, пытался ее задушить, .пошел босой на станцию, разбил там 2 телефонных аппарата, зайдя к з/накомому — снова по приказу того же голоса — хотел его зарезать «, взяв иож, начал считать до трех, но его ударили по голове, обезоружили и связали. Зрительные галлюцинации отмечались только в течение нескольких минут: видел за окном двух беседующих мужчин, затем танцующих девушек, но когда подошел ближе к окну, пытаясь их разглядеть, — все исчезло. Голос слышал несколько часов. Во время обследования признаков О/в психического заболевания не обнаруживает, хорошо помнит о происшедшем, рассказывает о своем поведении постедовательно, с мельчайшими подробностями (правильность рассказа подтверждается и показаниями свидетелей). К пережитому относится критически, но отмечает, что в то время им руководила какая-то сила, — «руки сами все делали» и если бы ему не помешали, он без колебаний совершил бы убийство. Соматически и неврологически без особенностей. Диагноз: Острый галлюциноз после отравления кофеином.

Затяжные психозы с галлюцинациями зрения и слуха описаны при длительном злоупотреблении чаем В. П. Поляковым и Уорком. При этом у'больного, описанного Поляковым и продолжавшего принимать чай в течение нескольких месяцев после появления галлюцинаций, -психоз продолжался более 7 недель после помещения в больницу и прекращения приема чая. Аффективные психозы у больных, злоупотребляющих кофеином, наблюдаются редко. Однократный прием кофеина наряду с повышением настроения и улучшением самочувствия может иногда вести к кратковременному состоянию подавленности или дисфории, одна-ко нам не удалось найти описания затяжных депрессивных состояний, хотя «меланхолический характер» и ипохондричность упоминаются некоторыми авторами при перечислении симптомов, вызываемых хроническим отравлением кофеином. Состояния, напоминающие гипомани-акальные, могут развиваться у больных, длительно злоупотребляющих кофеином, как показывает следующее наше наблюдение.

Большой М-я Н. И. 20 лет, находился в областной психоневрологической больнице с 2.VIII.62 года по 25.V.63. С детства отличался неужив-

Ж

чивым характером, в школе постоянно нарушал дисциплину и был исключен из школы, не окончив первого класса. Работать начал с 17 лет, несколько раз менял место работы. С 18 лет начал употреблять алкоголь, пил один-два раза в месяц, но по несколько дней подряд, выпивал иногда до 1 литра водки за день. Весной 1962 года, работал в геологоразведочной партии рабочим, в течение почти 3-х месяцев ежедневно пил крепкий чай расходуя в день около 25 г. сухого чая. В это же время принимал кодеин, который доставал в аптеке партии, принимал 6—12 таблеток в день. Употреблял и алкоголь, но нерегулярно, т. к. его привозили редко. Около середины мая появилось желание браниться, ударить кого-нибудь, в то же время казалось, что окружающие хотят причинить ему зло, пугался каждого шороха. Уехал из отряда и так как у него не было паспорта решил разбить стекло в магазине «чтобы получить 15 суток и паспорт». Разбив стекло, заявил дружинникам: «Арестуйте меня, я свое дело сделал». Около месяца пробыл в заключении, где был груб, угрожал совершить по освобождению более тяжелое правонарушение, предлагая в то же время усовершенствования в деле организации тюрем и лагерей. В связи с этим направлен на экспертизу. В больнице отмечалась выраженная эмоциональная лабильность на фоне эйфории и гипоманиакального настроения. Легко озлобляется, кричит, бранится, вступает в драку с больными, угрожает персоналу, реже — плачет, но быстро вновь становится эйфоричным или озлобленным. Чрезвычайно многоречив, говорит без умолку, доказывает, что во всем виноваты окружающие, которые не позаботились об его образовании и воспитании. Выдвигает различные планы и идеи, отчасти заимствуя их из газет или у других больных. Заявляет, что у него родственники занимают весьма ответственные посты и накажут тех, кто его задержал, собирается начать учебу в школе, требует немедленной выписки. Хорошо ориентирован, знает всех больных в отделении, высмеивает неправильности их поведения, знает всех врачей и персонал по имени, пишет массу заявлений и жалоб. В таком состоянии оставался около двух месяцев. Затем довольно быстро — в течение нескольких дней — недели состояние его изменилось — стал спокойным, охотно помогал персоналу, соблюдал правила режима, [просил извинить грубость и угрозы, которые он допускал в первое время пребывания в больнице. Однако иногда появлялось непреодолимое желание бежать из больницы, разбить окно. В этих случаях сам просил поместить его в наблюдательную палату. Хотя больной обнаруживал и прежде психопатические черты характера, однако появление немотивированных страхов, а затем гипоманиакального состояния, после выхода из которого больной обнаруживал достаточную критику к перенесенному делают более вероятней связь его заболевания с злоупотреблением чаем, кодеином и алкоголем. На преобладающую роль кофеина указывает сходство изменений поведения больного с поведением списанных выше больных, злоупотреблявших только чаем, редкость маниакальных состояний при алкоголизме и злоупотреблении кокаином. Это наблюдение весьма сходно с наблюдением М. Д. Шпацгермана. По-видимому, на характер психических изменений, вызываемых кофеином, могут оказывать влияние возраст больных и связанные с возрастом или склерозом изменения психики. В этих случаях клиническая картина заболевания приобретает значительное сходство с артериосклеротическими или стар-

Ю—2656

ческими нарушениями психики, так-что не всегда бывает легко решить идет ли речь об отравлении кофеином или об усилении под его влиянием симптомов основного заболевания.

В качестве иллюстрации приводим выписки из историй болезни 2-х таких больных, находившихся под нашим наблюдением.

Больная А-ва К. Д. 61 года, находилась в Читинской психоневрологической больнице с 12.11 по 2.1 II. 1962 года. В прошлом — колхозница, последние 10 лет домашняя хозяйка, малограмотная. Из перенесенных заболеваний отмечает только корь в детстве и гоноррею вскоре после замужества. Муж умер в 1950 году, смерть его тяжело переживала, хотя при его жизни они часто ссорились, т. к. муж пьянствовал, изменял ей. нередко не ночевал дома. Имеет двух взрослых детей, живет с дочерью. занимается хозяйством. По характеру была спокойной, общительной, трудолюбивой. Алкоголем никогда не злоупотребляла. 2—3 года назад пристрастилась к крепкому чгпо, расходовала 25-граммовую пачку чая за 2 дня, последнее время — 2 таких же пачки за 3 дня. После чая чувствовала себя бодрее, была более живой, подвижной, деятельной. Зимой 1961/62 г. после приема чая .испытывала сильные сердцебиения, пыталась отказаться от него и 3 дня не лила, все эти дни была вялой, сонливой, жаловалась и а общую слабость, разбитость, ничего не хотелось делать, ухудшилось настроение, ощущала потребность выпить очередную «порцию чая. На 4-й день снова начала пить и состояние улучшилось. Последние годы стала раздражительной, постоянно ссорилась с невесткой, ухудшилась память: забывала, куда положила вещи, подолгу их искала, после переезда на новую квартиру долго не могла запомнить свою квартиру и подъезд, не находила дороги домой. Не удается установить, развились ли эти изменения до или после начала злоупотребления чаем. Последние недели перед поступлением в больницу состояние ухудшилось: стала еще более забывчивой, жаловалась и а слабость, в то же время была эйфоричной, многоречивой, не могла сосредоточиться на теме разговора. При поступлении в больницу настроение повышено, многословна, грубо ориентирована в месте и времени, дает путанные, сбивчивые сведения, жалуется и а слабость, забывчивость, 'мелькание «мушек» перед глазами. Со следующего дня стала спокойной, вялой, большую часть времени проводила в постели, почти не общалась с другими больными, на вопросы отвечала неохотно, односложно, не могла сообщить анамнестических сведений, не помнила ряда дат своей жизни. По прошествии 5 дней стала снова активной, живой, общительной, познакомилась с больными, охотно беседовала с врачом, была несколько эйфоричной. Одновременно сгладились и нарушения памяти: на те же вопросы, касающиеся дат .и событий, на которые прежде не могла ответить, давала верные ответы, хотя отмечалось незначительное снижение памяти на недавнее прошлое. Запас знаний достаточен, галлюцинаций и бреда нет. Сои .и аппетит не нарушены. При соматическом обследовании отмечены пониженное питание, бледность кожи, в легких — явления эмфиземы, границы сердца не изменены, тоны громкие, акцент II тона на легочной артерии. Пульс 72—76 в I мин. АД 120/70—125/85. Органы брюшной полости без особенностей. Глазное дно — N. Заключение рентгенолога (Роскопия грудной клетки): атеросклероз аорты, кардиосклероз, эмфизема легких. Анализы мочи, .крови и спинномозговой жидкости нормальны, Rw в крози и ликворе отрицательна, неврологический статус — без признаков органического поражения ЦНС. К концу пребывания в больнице стала менее эйфоричной, в остальном состояние ие изменилось. Выписана с диагнозом: Теизм.

Возраст больной, наличие склеротических изменений в сердце и аорте, жалобы на мелькание мушек перед глазами, изменения характера и снижение памяти давали основание думать об атеросклерозе сосудов головного мозга с изменениями психики. Однако длительное злоупотребление чаем с влечением к нему, появление после помещения в больницу (и прекращения приема чая) вялости, сонливости, апатии, сходных с состоянием уже наблюдавшимся у больной после того, как она прекратила прием чая, исчезновение этих изменений и значительное улучшение памяти уже через 5 дней после стационаризации, отсутствие неврологической симптоматики и изменений на глазном дне, дают основание считать, что основной причиной, вызвавшей психические нарушения было злоупотребление кофеином, развившееся на фоне «начального артериосклероза мозговых сосудов. У 2-й больной, 72-летней женщины с характерными старческой изменениями психики (стала скупой, прятала свои вещи от родных, не могла их найти и говорила, что ее обкрадывают), злоупотреблявшей кофеином и в последний год значительно увеличившей дозу — до 50 г сухого чая в день — в этот же период усилились жалобы на головную боль, слабость, стала более раздражительной, капризной, за 2 месяца до поступления появились приступообразные судорожные подергивания конечностей без потери сознания, а за несколько недель — бессонница, шум в голове, внутреннее беспокойство, чувство беспричинной тоски, резко усилилась раздражительность: уходила из дому, иногда снимала с себя одежду, пинала ее ногами. В больнице первые дни была тревожной, назойливой, жаловалась на тоскливое настроение, слабость, головные боли и шум в голове, онемение щек, не могла назвать текущего года, месяца и числа, плохо спала. Уже через несколько дней исчезли чувство тоски и внутреннего беспокойства, а через неделю — наладился сон, исчезли головные боли и шум в ушах. Больная стала активной, подвижной, несколько ориентированной, была полностью ориентирована, охотно беседовала, обнаруживая хорошую память и достаточный запас знаний. Заключение терапевта: эмфизема легких, аортокардиосклероз, в неврологическом статусе — вяловатая реакция зрачков на свет, повышение коленных рефлексов, тремор пальцев вытянутых рук (уменьшившийся к концу пребывания в больнице). На ЭЭГ при раздражении прерывистым светом 12—15 в 1 сек возникали гиперсинхронные высокоамплитудные колебания (повышенная возбудимость мозга). Хотя все изменения психики, наблюдавшиеся у больной, не могут быть объяснены злоупотреблением кофеином, ухудшение ее состояния, совпавшее с периодом значительного увели-

чения доз кофеина и быстрое улучшение после отнятия чая, некоторые особенности симптоматики — в частности, появление судорожных подергиваний мышц — свидетельствуют в пользу предположения, что злоупотребление кофеином ухудшило состояние больной. - Мы не нашли в литературе указаний на развитие у лиц, злоупотребляющих кофеином, психозов с бредовыми идеями преследования, отношения и воздействия, преимущественно слуховыми галлюцинациями, своеобразными нарушениями мышления при сохранной ориентировке в окружающем, которые многократно описывались при злоупотреблении другими стимуляторами ЦНС — амфетаминами и вызывают значительные диагностические трудности вследствие сходства их с шизофренией. Единственный больной с подобной психопатологической симптоматикой и хроническим течением психоза, наблюдавшийся нами, хотя и злоупотреблял кофеином, но причинно-следственная связь между злоупотреблением кофеином и психозом не может быть доказана. Представляется не менее вероятным предположение, что в этом случае речь идет о шизофрении, возможно, спровоцированной злоупотреблением кофеином.

Больной, К-н В. П. 1932 год рождения, находился в Читинской психоневрологической больнице с 5.1 по 7.1 V 1960 года и повторно дважды в 1961 и последний раз с 1.XI.61 по 25.1 V.63 года. В раннем детстве болел рахитом, до 6 лет не ходил, плохо разговаривал, по словам больного до 9 лет страдал какими-то судорожными припадками, которые прекратились без лечения и в дальнейшем не возобновлялись. По словам старшей сестры больного припадки с потерей сознания, судорогами, непроизвольным мочеиспусканием прекратились в 4¹/₂ года. Учился хорошо, окончил 4 класса, рано начал работать, получил специальность сапожника. Отличался веселым, общительным характером, «был плясуном», имел много приятелей. С 18 лет начал употреблять алкоголь — первое время выпивал 1—2 раза в месяц, затем стал пить чаще, нередко участвовал в драках, засыпал пьяным на улице. С 1953 по 1956 год служил в армии. По-видимому, в это время начал злоупотреблять чаем. Сразу же после демобилизации родственники обратили внимание на необычное поведение больного. Он стал грубым, раздражительным, часто скандалил, угрожал убийством сестре, воспитавшей его и заменившей ему мать. Устроился на работу штукатуром, но от работы уклонялся, часто забирался в укромный угол и засыпал. По ночам же спал плохо, чего-то боялся, вскакивая в постель, клал около себя ножи, палки. Ночами часто переговаривался с какими-то «ребятами», приглашал их заходить, обещая сыграть на гитаре, иногда подходил к двери, замахивался палкой, хотя дверь была закрыта. Неоднократно говорил, что не хочет жить, просил сестру дать ему отраву, пытался пить чернила, носил в кармане толченное стекло, говорил, что засыплет себе глаза, но серьезных суицидальных попыток не было. В этот период алкоголь почти не употреблял, но ежедневно пил крепкий чай, заваривая по целой пачке чая (25 г) на полстакана воды и расходуя несколько пачек в день (точное количество 3*стаканов не удастся), — «без чая жить не мог». В апреле 1958 года за избиение сестры был осужден на 1 год тюремного заключения. В первый же день после освобождения пытался совершить кражу, спасаясь от пре-

следования выпрыгнул из окна и получил перелом голени. Был осужден к условной мере наказания. Лечился дома, алкоголь не употреблял, но продолжал пить в больших количествах крепкий чай, воруя его у родных. Если чая не было, жаловался на головную боль, общее недомогание, гла-бость. Был неряшлив, мылся очень редко, мало ел. По ночам спал -плохо, говорил, что его зовут, приказывают идти в лес и т. п. Отвечал «голосом». По ночам всегда запирали двери и окна. Нигде не работал, жил на иждивении родных. Последнее время начал собирать вырезки из газет, утверждая, что в них пишут о нем, сам начал писать сочинения — по словам брата «никому не понятную чепуху».

В больнице был полностью ориентирован, жаловался на то, что стал хуже соображать, несколько подозрителен, напряжен, о своих переживаниях говорит неохотно, иногда упоминает о том, что его хотят пытать, что «в голове бывает шопот». Карманы набиты обрывками газет, не объясняет зачем они ему нужны. Сказал, что автор одной из статей лежит в больнице, делает ему знаки огоньками, которые никому не видны, но вспыхивают в глазах и в голове. Считает себя здоровым, груб с врачом и персоналом, требует выписки. Через 3 недели постепенно стал вести себя упорядоченно, менее груб, но попрежнему собирает вырезки из газет, заявляет, что он летал на Луну и беседовал с ее обитателями, что у него высасывали кровь и вливали другую и т. п. Сведений о себе не сообщает, отрицает, что был в тюрьме, хотя в разговоре часто пользуется тюремным жаргоном, демонстрирует врачу некоторые воровские приемы, обнаруживая хорошее знакомство с предметом. В течение следующего месяца нарушения мышления исчезли, вел себя правильно, охотно беседовал с врачом, был несколько эйфоричен, развязен, фамильярен, склонен к шуткам. Свое поведение в больнице не объяснял, упорно отрицал злоупотребление алкоголем и чаем, скрывал ряд фактов (обычно компрометирующего характера) из своей биографии.

В неврологическом статусе при поступлении отмечены тремор пальцев вытянутых рук, вялая содружественная реакция зрачков на свет, недостаточность конвергенции за счет правого глазного яблока, отсутствие брюшных и оживление сухожильных и периостальных рефлексов, легкое пошатывание в позе Ромберга. Тахикардия до 108—110 в 1 минуту. Через 2 недели обнаружена только недостаточность конвергенции и сухожильная гиперрефлексия, остальные изменения и тахикардия исчезли.

■ После выписки в течение 7—8 месяцев вел себя правильно, работал штукатуром, помогал дома по хозяйству, играл с племянницей. В это время продолжал употреблять крепкий чай, хотя реже, чем до стационарирования. После этого еще трижды стационарировался в психиатрическую больницу, заболевание каждый раз начиналось со страхов, галлюцинаций слуха— слышал как под окнами кто-то ходит, с кем-то переговаривался, командовал. После второго и третьего поступления состояние улучшилось быстро — и больной выписывался через 1—2 месяца. Последний раз поступил I.XI.61 года на стационарную экспертизу в связи с постоянными скандалами. В больнице галлюцинации быстро исчезли, больной несколько эйфоричен, развязен, груб, в отделении ничем не занят, собирает, как и прежде, обрывки газет, на книгах делает непонятные значки, говорит о каком-то управлении, о «беленьких микробах, которые управляют нами сверху», о хозяйке, которой он подчиняется. Говорит об этом охотно многословно, но смысла его высказываний уловить не удастся, речь разорвана, часто паралогична. Инсулиншочковая терапия и длительный курс аминазотно-терапии не оказали значительного влияния на поведение больного. Лишь с середины марта 1963 г. состояние больного начало улучшаться. Он стал значительно живее, энергичнее, по собственной инициативе начал участвовать в уборке отделения, а затем и работать на наружных работах, активно добивался выписки, о которой прежде не заговаривал. Перестал де-

_*

лать надписи на книгах, в беседе на житейские темы давал совершение адекватные ответы, выражал намерение найти себе подходящую работу, обзавестись семьей и т. п. Однако, когда его спрашивали об этом, охотно и малопонятно рассуждал об управлении, микробах, людях из другого мира и т. п. Сам на эти темы никогда не заговаривал. В таком состоянии выписан 25.IV.63.

Хроническое течение заболевания, появления считающихся характерными для шизофрении расстройств мышления — па-ралогичность, разорванность, длительно сохранявшиеся вялость и бездеятельность больного не позволяют исключить диагноз шизофрении. Вместе с тем повторные обострения при злоупотреблении чаем, начало со страхов и ярких слуховых галлюцинаций и быстрое их исчезновение после каждого ста-ционирования, почти постоянная эйфория, развязность, склонность к шуткам делают весьма вероятным, с нашей точки зрения, диагноз токсикомании (теизма) с затяжным интоксикационным психозом. Этот больной весьма напоминает неоднократно описывавшихся в литературе больных с психозами при злоупотреблении фенамином (см. главу VI), правда, и в отношении этих больных высказывалось мнение, что это больные шизофренией, которая спровоцирова'на или развилась на фоне злоупотребления стимуляторами. Мы довольно подробно описали этого больного, чтобы подчеркнуть те трудности, которые могут возникнуть при отграничении шизофрении от интоксикационных психозов. Такой же вопрос возникает и в отношении больных алкоголизмом, у части которых вслед за типичным алкогольным психозом развивается картина, неотличимая от шизофрении. Ответ на вопрос, как следует рассматривать таких больных — как страдающих интоксикационным психозом с шизофреноподобной симптоматикой и хроническим течением, либо как шизофрению, спровоцированную злоупотреблением наркотиками, зависит в большей степени от точки зрения" того или иного исследователя, а бесспорные доказательства каждой из этих точек зрения отсутствуют. Таким образом, кофеин может вести как к развитию токсикомании, так и к разнообразным психозам. Частота отдельных форм психозов и токсикомании не «может быть оценена ввиду малого количества наблюдений. Следует иметь в виду, что если больных специально не расспрашивают о злоупотреблении кофеином, причина психических нарушений легко может быть просмотрена, так как картина психозов и соматические изменения не специфичны. То обстоятельство, что мы за последние 3 года наблюдали 16 больных, у которых причиной психических нарушений был кофеин («не считая больных злоупотреблявших и чаем и алкоголем) свидетельствует о том, что такие нарушения не являются исключительной редкостью.

Механизм физиологического действия кофеина достаточно

полно изучен И. П. Павловым и его школой, показавшими, что кофеин усиливает процесс возбуждения в коре головного мозга. Что касается механизма привыкания к кофеину, хронического травления им и психозов, то они и до настоящего времени остаются неизученными. Предположительно можно связать психические нарушения, вызываемые кофеином, с истощением клеток коры головного мозга и развитием гипнотических фаз. Лечение кофеиномании и кофеиновых психозов сводится к отнятию кофеина, назначению общеукрепляющего лечения и (при кофеиномании) психотерапии.

При психических заболеваниях лечение кофеином не применяется, за исключением амитал — кофеинового раствора-живания, имеющего преимущественно диагностическую ценность. Жюно и Мартен рекомендовали применение больших доз кофеина, — 0,2—0,4 г в день — при эпилепсии как для усиления действия противосудорожных средств, так и для борьбы с характерологическими нарушениями (парадоксальное действие кофеина на больных эпилепсией). Наш опыт применения больших доз кофеина в сочетании с противосудорожными больным эпилепсией не дал положительного эффекта, поэтому мы склонны считать применение этой методики неоправданным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников И. — Б. М. Э. 2-е изд. т. 14, стр. 159.
2. Поляков В. П. — Невропат, и психиатр., 1951, т. 20, стр. 77.
3. Селескериди И. — Б. М. Э. 2-ое изд. т. 14, стр. 157.
4. Столяров Г. В. и Володарская Л. И. — Ж. невропат, и психиатр., 1962, т. 62, стр. 417.
5. Стрелюхин А. К. — Сб. тр. Душанбинск. мед. ин-та, 1950, т. 5, стр. 321.
6. Стрельчук И. В. — Клиника и лечение наркоманий. М. 1956.
7. Ehrhardt R. — Acta med. Scand., 1929, v. 71, p. 94.
8. Eichler E. — Arch, exper. Pathol. Pharmacol., 1938, Bd. 19, S. 123.
9. Eichler O. — Kaffee und Caffein — Berlin, 1938, S. 160.
10. Hansen R. — В кн. Moller K. — Rauschgifte und Genussmittel Basel, 1951, гл. 2.
11. Junod J.(P., Martin F. — Psychiat. Neurolog., 1960, v. 139, p. 205.
12. Lewin L. — Phantastica. Berlin, 1924.
13. Meggendorfer F. — Hdbuch der Geisteskrankheiten von O. Витке, 1928, Bd. 7, S. 358.
14. Stepp W. — Arch exper. Pathol. Pharmacol., 1938, Bd. 19, S. 156.
15. Wagner W. — Nervenarzt, 1939, Bd. 12, S. 296.
15. Warburg E. — В кн. Moller K. O. — Rauschgifte und Genussmittel Basel, 1951, S. 94.
17. Уолк — ЦИТ. по Полякову.



ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПЕНИЦИЛЛИНА

Антибиотики, в частности пенициллин, чрезвычайно редко вызывают нервно-психические нарушения/Однако в современной медицине антибиотики применяются очень широко, их получают ежегодно миллионы больных, с их действием хорошо знакомо население, нередко прибегающее к антибиотикам и без указаний врача. Поэтому врач должен быть хорошо знаком с осложнениями, вызываемыми антибиотиками, тем более, что эти осложнения могут быть весьма серьезными и закончиться смертью больного. Среди антибиотиков первое место по частоте осложнений занимает пенициллин (если не считать циклэсерина, применение которого однако весьма ограничено), так по подсчетам Уэлша (1958 г.) на долю пенициллина приходится около 84% всех осложнений, вызываемых антибиотиками. Схематически осложнения со стороны ЦНС, возникающие во время пенициллинотерапии, можно разделить на 3 группы: 1) судорожные припадки, 2) изменения психики, возникающие непосредственно после введения пенициллина и 3) аллергические психозы.

Судорожные припадки описаны рядом авторов. Они чаще возникают при эндолюмбальном или внутримозговом введении пенициллина, либо при непосредственном на-несении его на поверхность головного мозга, то есть в тех случаях, когда пенициллин непосредственно соприкасается с мозгом. В случаях, описанных Паничевым, когда судорожные припадки развивались после обработки пенициллином ранений покровов черепа, также имело место проникновение пенициллина в субарахноидальное пространство через дефекты в твердой мозговой оболочке. Латентный период (после введения пенициллина) различен—от нескольких минут до нескольких часов. По-

явлению судорожных припадков может предшествовать период предвестников: головные боли, общее недомогание, тошноты, рвоты, потливость, бледность или цианоз лица, двигательное беспокойство, иногда — икота, слюнотечение, падение артериального давления и пульса. Период предвестников продолжается до полутора часов и сменяется генерализованными припадками, которым иногда предшествуют клонические сокращения отдельных мышц лица или конечностей. Сами припадки не отличаются по картине от эпилептических. Наблюдаются как малые припадки, так и генерализованные судорожные припадки с тоническими и клоническими судорогами, прикусом языка, цианозом лица, непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией. Наряду с единичными припадками описаны серии припадков и эпилептический статус, сравнительно нередко заканчивающийся смертью. Иногда смерть наступает и после одного судорожного припадка. После припадков может наблюдаться состояния оглушения, беспорядочное психомоторное возбуждение. После купирования припадков иногда остаются стойкие остаточные очаговые симптомы поражения ЦНС, в частности, гемиплегии или геми«парезы». Аналогичные состояния (судорожные припадки, эпилептический статус) развиваются — хотя и более редко — **и при** внутривенном или внутримышечном введении пенициллина.

На секции обнаруживают отек головного мозга, мелкие кровоизлияния, ишемические очажки некроза, отек и полнокровие в легких, печени и почках, энтероколит.

Мы наблюдали одну больную, страдавшую в течение ряда лет спинной сухоткой. В связи с тем, что последние годы у нее начало нарастать слабоумие, больная была направлена в психоневрологическую больницу, где ей был начат курс пенициллинотерапии (600 тыс. ед. пенициллина в сутки). Через несколько дней у этой больной, .никогда прежде не страдавшей судорожными припадками, развился эпилептический статус, который не удалось купировать и больная через двое суток погибла. Следует отметить, что предположение о связи судорожных припадков с лечением не возникло сразу, и больная продолжала уже после появления припадков получать пенициллин вместе с противосудорожными средствами. На секции в головном мозгу обнаружены только явления отека мозга (детальное патогистологическое исследование не проводилось). Хотя у этой больной трудно исключить роль основного заболевания — сифилиса — который нередко ^едет к судорожным припадкам, однако появление припадков впервые в жизни после начала пенициллинотерапии, отсутствие в головном мозгу характерных для сифилиса патологоанатомических изменений

делает весьма вероятным предположение, что причиной припадков явилось само лечение.

!

Причиной судорожных припадков при эндолумбальном введении пенициллина является непосредственное токсическое действие пенициллина на головной мозг. В экспериментах на различных животных было показано, что местное наложение пенициллина на кору головного мозга вызывает судорожные припадки. Играет роль доза препарата и индивидуальная чувствительность к нему. Роль концентрации пенициллина, его чистоты, изотоничности и pH раствора, в котором вводят пенициллин, не доказана. Припадки чаще возникают после нескольких инъекций, что заставляет предполагать участие аллергических механизмов в их развитии. Однако А. Ф. Паничев отмечает, что воспалительный процесс в головном мозгу снижает чувствительность мозга к пенициллину, а измененный ликвор связывает пенициллин. Поэтому одна и та же доза пенициллина сначала может только улучшать состояние больных, а по мере уменьшения воспаления и санации ликвора — являющихся как бы защитным барьером по отношению к токсическому действию пенициллина — вести к развитию судорожных припадков.

При внутримышечном и особенно внутривенном введении пенициллина можно предположить его непосредственное воздействие на головной мозг (при высоких концентрациях в крови пенициллин прѳагаикает через гемато-энцефалический барьер), но у части больных играют роль и аллергические механизмы, о чем свидетельствует появление перед припадком крапивницы и др. аллергических симптомов, а также развитие припадков на фоне анафилактического шока.

Лечение судорожных припадков заключается в введении противосудорожных средств (барбитураты, хлоралгидрат), аналептиков, сердечных, вдыхании кислорода или применении эфирно-кислородного наркоза в течение 3—6 час. Рекомендуются повторные извлечения спинномозговой жидкости, т. к. эта процедура не только оказывает противосудорожное действие, но и ведет к удалению части пенициллина.

При внутримышечном введении прокаин (новокаин)-пенициллина описаны острые психотические состояния. Они возникают через несколько секунд или десятков секунд, не позже, чем через 2 минуты после инъекции обычно больших доз (500— 600 тыс. ед. и более) прокаин-пенициллина. Чаще всего появляется ощущение неминуемой смерти, сопровождающееся страхом и тревогой, иногда чувство страха, тревоги, внутреннего беспокойства носит беспредметный характер. Нередко наблюдаются дезориентировка в окружающем, разнообразные парестезии (чаще чувство покалывания в лице и конечностях).

нарушения восприятия. Больные видят цветные пятна, иногда — какие то фигуры, чудовищ, лошадей, бегущих по потолку, слышат шум, звон, гудки, бой барабанов; обычные звуки становятся очень громкими. Вербальные слуховые галлюцинации отсутствуют, если больные и говорят о голосах, то это скорее шум, напоминающий звуки человеческой речи. Больные испытывают неприятный вкус во рту, ощущают чьи-то прикосновения, неприятный запах или запах лекарств. Отмечаются также расстройства схемы тела (руки отделяются от тела, язык утолщается, распухает), изредка — головные боли, головокружение, чувство жара, проходящая слепота, дисфагия, афазия. Внешне поведение больных при этом может не изменяться и они по миновании этих явлений рассказывают о своих переживаниях врача, но может развиваться и состояние двигательного возбуждения, которое иногда представляет значительную опасность. Так, один из больных, наблюдавшихся Бьорнбергом и Зельстамом, в таком состоянии пытался выброситься из окна. Соматические изменения незначительны и непостоянны. Могут наблюдаться покраснение или побледнение лица, ускорение пульса, артериальная гипертензия, изредка — мидриаз, смазанная речь, слюнотечение, тремор, подергивания мышц. У большинства больных соматические изменения отсутствуют или ограничиваются умеренной тахикардией, изменением цвета кожных покровов, которые могут быть и результатом переживаемого ими страха.

Приведем в качестве примера наблюдение Рандаццо и ди-Прима. Мужчина 37 лет лечился от сифилиса прокаин-пенициллином, получил в течение 8 дней 3 миллиона единиц пенициллина. Через 20—30 секунд после последней инъекции (введено 1,5 миллиона единиц) появилась бледность кожных покровов, жалобы на головокружения, больной держится руками за голову, неясно воспринимает окружающее, затем с криком выбежал из кабинета; через 5 минут успокоился, рассказал, что после инъекции испытывал шум в ушах, руки онемели и отрывались от тела, чувствовал приближение неизбежной смерти. Видел вокруг чудовищ, покрытых шерстью, с когтистыми лапами, слышал голоса, говорившие на непонятном языке. Считал что он окружен больными проказой, поцарапав руки (во время бегства) решил, что и он заразился проказой и, не надеясь на выздоровление, хотел покончить с собой. Хорошо помнит о своих переживаниях, некоторое время сохранялось чувство усталости. Реакция на внутрикожное введение пенициллина отрицательна.

Психические нарушения, возникающие после введения прокаин-пенициллина, кратковременны, длятся от нескольких

минут до одного часа, по миновании их нередко сохраняется астеническое состояние (чувство слабости, утомляемость, головокружение) в течение нескольких часов — нескольких дней. Однако в отдельных случаях может наблюдаться длительное (до нескольких месяцев) депрессивное состояние. У одной из больных, наблюдавшихся Льюисом, после такой реакции резко развились изменения личности: она стала боязливой, подавленной, утратила прежнюю живость и активность. Лишь через год наступило частичное улучшение.

Большинство авторов, описывавших подобные реакции, полагают, что причиной их является случайное попадание в кровь прокаин-пенициллина. Правда, некоторые исследователи утверждают, что у наблюдавшихся ими больных попадание в кровь прокаин-пенициллина исключено, но непонятно на чем основывается такое утверждение. Против анафилактического механизма свидетельствует отсутствие явлений периферического коллапса, отрицательная реакция на внутрикожное введение пенициллина; продолжение инъекций, как непосредственно, так и через 1—6 месяцев после описанной реакции, не ведет к ее повторению. Однако механизм токсического действия попавшего в кровь прокаин-пенициллина остается неясным, предполагают, что основную роль может играть пенициллин (в частности тромбоз мелких сосудов головного мозга кристаллами пенициллина), новокаин (прокаин) или сочетание новокаина с пенициллином, однако, фактических данных, подтверждающих ту или иную точку зрения, пока нет. У некоторых больных аналогичные психические нарушения сочетаются с симптомами аллергии.

Мы не наблюдали подобных состояний, возможно, потому, что такие больные ввиду кратковременности и обратимости психических нарушений не попадают в поле зрения психиатра. Однако недавно мы имели возможность убедиться, что вливание новокаина и без пенициллина может вызвать состояние, близкое к описываемому у больных, получавших новокаин-пенициллин. Речь идет о больном Ш, 50 лет, поступившем в областную больницу по поводу перелома 7-го — 8-го ребра. По этому поводу было произведено введение в область перелома 80 мл 1%-ного раствора новокаина. Через 2—3 минуты после окончания вливания состояние больного внезапно изменилось — он был беспокоен, что-то неразборчиво бормотал, перебирал руками, на вопросы не реагировал, взгляд бессмысленный, изменений пульса и артериального давления не было. В таком состоянии находился около 4-х часов, после чего уснул, а по пробуждении ничего не помнил о происшедшем. По-видимому, сумеречное состояние было вызвано попаданием в кровь новокаина.

Разумеется, на основании единичных наблю-

дений делать общие выводы рискованно, но все же мы считаем вероятным, что и при введении прокаин-пеницилли-на психические реакции могут быть вызваны новокаином, а не пенициллином. Мы наблюдали больную, у которой во время лечения новокаином развился длительный психоз с последующей ипохондрической фиксацией.

Кратковременность психических изменений и отсутствие соматических изменений делает излишним применение лечебных мероприятий, достаточно только тщательное наблюдение за больным, ввиду опасности возбуждения или, если возбуждение не прекращается в первые минуты, — введение седативных средств. Если психические нарушения сочетаются с симптомами аллергии, показано введение адреналина (0,5 мг, затем повторно из расчета 0,1 мг в 1 минуту), антигистаминных средств (димедрол, эфедрин, хлористый кальций), кортизона или гидрокортизона.

Более выраженные и длительные психозы при применении енициллина наблюдаются наиболее редко. Их развитию обычно предшествует появление аллергических симптомов — крапивницы, зуда, отеков, артралгий, опухания суставов, повышения температуры. Психоз обычно характеризуется дезориентировкой в окружающем, галлюцинациями зрения и слуха, двигательным возбуждением, тревогой, страхом, отрывочными идеями преследования, отравления. Психические нарушения продолжаются несколько дней и заканчивается выздоровлением. По миновании психоза может отмечаться частичная амнезия на период заболевания. В пользу причинно-следственной связи между приемом пенициллина и психозом свидетельствуют наличие аллергических симптомов, исчезновение психоза после отмены пенициллина и применения адреналина и антигистаминных препаратов, отсутствие серьезного соматического или инфекционного заболевания, которое могло бы вызвать психические нарушения. Нам удалось «найти в мировой литературе лишь 7 подобных случаев, но в 2-х из них (наблюдение Робинсона и сотр.) нельзя исключить роль инфекционного заболевания, по поводу которого проводилась пенициллинотерапия (природа инфекции в обоих случаях не выяснена).

Приводим одно из таких наблюдений (случай Когана).

Больной 23-х лет, в прошлом трижды лечился пенициллином, который каждый раз вызывал появление крапивницы. Без назначения врача принял по поводу легкого недомогания 500 тысяч единиц пенициллина внутрь (сам больной не знал, что он принимает, знал только что ему дали «лекарство от простуды»). Через 24 часа появился отек стоп, генерализованная уртикарная сыпь, повышение температуры, по назначению врача принимал пирибензамин (комбинация пенициллина с антигистаминным средством). Еще через сутки, — появление бессонницы, тревоги, напряженность, был дезориентирован в окружающем. В таком состоянии доставлен

в больницу, где отмечался мидриаз с отсутствием реакции зрачков «а свет, больной считал, что он находится на борту корабля, приказал врачу «взять первую вахту, а его разбудить ко второй вахте», заглядывал под столы, стулья, что-то искал. Через несколько часов (после вливания глюконата-кальция и адреналина по 0,25 мг через 4 часа) сознание прояснилось, но через 24 часа появился зуд, ангионевротический отек лица и дезориентировка в окружающем. Все эти явления исчезли менее чем через сутки после возобновления лечения адреналином. В дальнейшем — психически здоров. В литературе имеются упоминания также об эйфории, депрессии, дисфориях и даже «шизофреноподобном психозе» при применении пенициллина, но описания этих больных не приводятся.

|

В патогенезе пенициллиновых психозов, судя по немногим численным наблюдениям, основную роль играет механизм аллергии. Возможна и роль авитаминоза, обусловленного действием пенициллина на бактериальную флору кишечника (около 80% тиамина и никотинамида вырабатывается бактериями кишечника).

Профилактика психических нарушений сводится к установлению аллергических заболеваний в анамнезе, в частности аллергических реакций на введение пенициллина, проведению внутрикожной пробы, а для предотвращения осложнений при введении про-каин-пенициллина принятие обычных мер предосторожности, предотвращающих попадание лекарства в кровь

ЛИТЕРАТУРА

1. Банщиков В. М., Столяров Г. В. Сб. тр. I МОЛМИ им. И. М. Сеченова, М. 1964 г.
2. Невзорова Т. А. — Психопатология в клинике внутренних болезней Медгнз, 1958, гл. 24
3. Шмарьян А. С. — Ж- невропат, и психиатр., 1957, № 2, стр. 193.
4. Batchelor R., Home G., Rogerson H. — Lancet, 1951, v. 261, p. 195.
5. Bjornberg A., Selstam J. — Acta Dermato-Vener., 1957, v. 37, p. 50.
6. Bjornberg A., Selstam J. — Acta psychiat. neurol. Scand., 1960, v. 35, p. 129.
7. Bohner H., Koch E. — Munch. Med. Wschr., 1956, S. 1589.
8. Cicognani E. — Rass. st. psichiatri., 1958, v. 47, p. 565.
9. Cohen S. — Amer. J. Psychiat., 1955, p. 111, p. 699.
10. Debre R., Mozziconacci P., Job J., Mopy A. — Sem. Hop., Paris, 1954, v. 30, p. 4513.
11. Feinberg S., Feinberg A., Mozan C. — J. A. M. A., 1953, v. 152 p. 114.
12. Fick U. — Ftschr. Neurol., 1960, Jg. 28, S. 1.
13. Harpman J. — Brit. Med. J., 1952, p. 11, p. 392.
14. Huber — Dtsch. Z. Nervenheilk., 1954, Bd. 171, S. 460.
15. Isserlin — Louria M. — Ann. med. psychol., 1962, v. 120, p. 424
16. Johnson H., Walker A. — J. A. M. A., 1945, v. 127, p. 217.
17. Kline C., Hightsmith L. — Ann. intern. Med., 1948, v. 28, p. 1057.
18. Lewis G. — Brit. Med. J., 1957, p. I, p. 1153.
19. Molaret P., Dupont V. — Rev. Neurol., 1959, v. 100, p. 634.

- 20 R a n d a z z o S. D._f D i Prima G. — Minerva dermatol, 1959, v. 34, p. 422.
21. Robinson G., Robinson G., Jr. Hines P., L e o w y L*, D e M o l l S. — Dis. Nerv. Syst., 1952, v. 13, p. 370.
22. R u s s e l l M. — Lancet, 1954, v. 266, p. 265.
23. Schwob R., Bonduele M., Vernant P. — Bull. mem. Soc. Med. Hap. Paris, 1948, v. 64, p. 287.
24. S o h v a l A. — J. A. M. A., 1953, v. 152, p. 1430.
25. T h o m s o n W. — Brit Med. J., 1952, p. 11, p. 70.
26. T u r i a f S._t M a r l a n d P., T a b a r t S., Dureau F. — Sem. Hop Paris, 195, v. 34, p. 277.
27. Walker A., Johnson H., Case T., Kollros J. — Science, 194ft, v. 103, p. 116,
#

ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ИЗОНИАЗИДОМ

Изониазид (изоникотинил-гидразид, известен и под рядом других названий: неотебен, римифон) был впервые синтезирован в 1912 году Майером и Мэлли, но в течение ряда лет не привлекал к себе внимания фтизиатров. Только в последние десятилетия он начал широко применяться при лечении туберкулеза. Вслед за широким применением изониазида начали появляться в литературе и сообщения о вызываемых им побочных симптомах, в том числе и о психических нарушениях. К сожалению, во многих работах, написанных не психиатрами, о психических нарушениях имеются лишь краткие упоминания, не дающие ясного представления о картине психоза, его течении и исходе, длительности применения и дозировке изониазида, предшествовавших развитию психических нарушений, личности больных. В силу этого сопоставление всех этих наблюдений весьма затруднительно.

Изониазид сравнительно редко вызывает психические нарушения. Частота интоксикационных психозов, вызванных изониазидом по данным различных авторов колеблется в широких пределах: от 2—4% до 0,2—0,6%. О редкости психозов, вызываемых изониазидом, свидетельствует и то обстоятельство, что большинство авторов описывает по 1—2 больных с такого рода осложнениями. Возраст больных также весьма различен. Описаны психические нарушения как у маленьких детей от 3-х лет и выше, так и у лиц молодого, среднего и пожилого возраста. Возрастной состав больных с психозами, вызванными изониазидом, определяется, по-видимому, не столько более высокой чувствительностью к нему тех или иных возрастных групп, сколько зависит от особенностей течения основного заболевания — ту-

беркулеза, являющегося основным показанием к назначению изониазида.

Острые отравления изониазидом встречаются редко — обычно вследствие попытки самоубийства. В этих случаях у больных развиваются один или несколько судорожных припадков, сходных с большими судорожными припадками у больных эпилепсией. Припадки могут следовать один за другим с небольшими интервалами—развивается эпилептический статус, который может заканчиваться смертью даже в тех случаях, когда больной вскоре после отравления попадает в больницу, где принимаются все необходимые меры для купирования статуса. Возможен смертельный исход и после 1—2 судорожных припадков. На секции обнаруживают резкий отек и набухание головного мозга и его оболочек, множественные периваскулярные кровоизлияния, микроскопически—гибель ганг-

лиозных клеток. Со стороны внутренних органов отмечается лишь венозное полнокровие. При этом у больных, погибших вследствие острого отравления изониазидом, концентрация его в головном мозгу значительно ниже, чем в печени и почках, хотя клинически преобладают признаки поражения ЦНС (припадки). По-видимому, центральная нервная система повышенно чувствительна к действию изониазида.

После выхода из бессознательного состояния, следующего за припадками, больные могут обнаруживать двигательное возбуждение, дезориентировку, зрительные и слуховые галлюцинации, т. е. состояние, сходное с делирием, которое продолжается до нескольких суток и заканчивается выздоровлением. Наблюдающаяся после прояснения сознания депрессия не может рассматриваться как следствие отравления изониазидом, скорее речь идет о продолжении депрессивного состояния, которое привело к попытке совершить самоубийство и тем самым — к отравлению изониазидом.

Развитие психоза непосредственно после однократного приема большой дозы изониазида является, по-видимому, исключением. Нам удалось найти в литературе лишь одно описание такого рода.

Речь идет о больном, который в прошлом лечился изониазидом, по поводу туберкулеза легких. Спустя некоторое время после выписки из больницы и окончания лечения он по собственной инициативе принял «от простуды» 1500 мг изониазида в течение суток. На следующее утро увидел неожиданно яркие и подвижные фигуры Иисуса Христа и девы Марии, которые обратились к нему и поручили возвестить о приближении страшного суда. О дальнейшем не сохранил никаких воспоминаний. Со слов окружающих известно, что больной объявил семье о случившемся, был возбужден, громко выкрикивал:

«Страшный суд». Через сутки — полное выздоровление (наблюдение Лемана-Грубе). Значительно чаще психические нарушения возникают у больных, в течение длительного срока принимающих изониазид. Отметим сразу же, что токсикомании при приеме изониазида не развиваются, поэтому речь идет о больных, которым лечение назначено врачом, чаще всего о больных туберкулезом. Редкими исключениями являются больные, которые сами начинают прием изониазида без консультации с врачом или даже тайком от врача.

Развивающиеся во время лечения изониазидом психические нарушения весьма разнообразны как по степени выраженности, так и по клинической симптоматике, нередко в течении психоза можно отметить последовательную смену различных синдромов.

У части больных наступают лишь изменения настроения. Чаще настроение больных улучшается, вплоть до легкой эйфории. Подъем настроения у части больных связан с улучшением их общего состояния, но может наблюдаться при отсутствии изменений и даже при ухудшении соматического состояния. Следует однако иметь в виду, что и в этих случаях не всегда можно говорить об эйфоризирующем действии изониазида, подъем настроения может быть обусловлен и психотерапевтическим действием лечения, если больной верит в эффективность назначенного ему лечения. Наряду с эйфорией могут наблюдаться и подавленность, резкие немотивированные смены настроения, чувство тревоги, раздражительность, а также снижение или отсутствие аппетита, бессонница, более яркая окраска окружающих предметов — «небо кажется более голубым, деревья более зелеными», — неприятные соматические ощущения. Эти изменения могут быть выражены незначительно и сглаживаться, несмотря на продолжение лечения. Нередко, однако, изменения настроения, бессонница, анорексия, к которым могут присоединяться рвоты, боли в животе, являются продромальным периодом сменяющих их, иногда очень быстро, более тяжелых изменений — собственно интоксикационных психозов.

С наибольшей частотой развиваются различные синдромы нарушения сознания: оглушение, делирий, сумеречные состояния сознания, которые не отличаются от синдромов нарушения сознания при других интоксикациях и инфекциях.

В состоянии оглушения больные с трудом понимают смысл задаваемых им вопросов, движения и речь замедлены, неуверенны, они неточно ориентированы в окружающем, забывчивы. На этом фоне могут наблюдаться и отдельные иллюзии, галлюцинации, деперсонализационные феномены: так один больной ощущал, что он находится вне своего тела и со стороны

наблюдает самого себя. Развернутая картина делирия характеризуется дезориентировкой в окружающем, многочисленными яркими преимущественно зрительными, но также слуховыми галлюцинациями, в т-ч. аутоскопическими (больной видит самого себя), отрывочными бредовыми идеями, психомоторным возбуждением. Иногда глубина помрачения сознания более значительна и картина психоза приближается к сумеречному состоянию сознания с характерной для него полной амнезией на период психоза. Для иллюстрации приводим краткое описание одного из таких наблюдений.

У больного, лечившегося в течение 6V2 месяцев изониазидом по поводу туберкулеза легких и получавшего 100—500 мг препарата в день (всего больной получил до 4 г) внезапно развилась дезориентировка в месте и времени, появились обильные зрительные галлюцинации, — видел своего лечащего врача, притаившегося за шкафом с карабином в руке, множество мужских и женских фигур, животных, ландшафты. Все эти картины были чрезвычайно яркими, непрерывно сменяли одна другую. В таком состоянии был 4 дня, в течение которых продолжал получать изониазид. На 5-й день галлюцинации исчезли, но больной, по-прежнему продолжавший лечение изониазидом, оставался в состоянии оглушения. Через 8 дней после начала психоза изониазид был отменен и уже на следующий день наступило значительное улучшение, а еще через сутки — полное выздоровление. Больной сохранил воспоминание о пережитых им галлюцинациях (случай Лемана-Грубе).

Наряду со случаями, в которых картина психоза исчерпывается синдромом расстройства сознания, нередки случаи, где помрачение сознания является лишь эпизодом в течении психоза. При этом возможно 2 варианта: в одном из них психоз начинается с нарушения сознания, которое затем исчезает, уступая место депрессивному, галлюцинаторно-параноидному или параноидному синдрому, в другом — психические нарушения появляются на фоне неизмененного сознания, расстройства которого присоединяются лишь по мере развития психоза.

Так, в случае, описанном Визньяускас и Брюкнером, у больной 57 лет, в течение 3 месяцев получавшей по 200 мг в день изониазида в сочетании со стрептомицином, начало постепенно развиваться подавленное настроение, больная часто плакала, отказывалась от еды, высказывала идеи преследования (за ней наблюдают, хотят обокрасть). Месяц спустя депрессивный синдром сменился состоянием спутанности, обильными слуховыми и зрительными галлюцинациями. Ухудшение продолжалось и после отмены изониазида и больная была пе-

реведена в психиатрическую больницу. (Дальнейшая динамика психопатологической симптоматики не описана).

Обратная последовательность имела место у больного, наблюдавшегося Латоном и сотр. и лечившегося изониазидом в течение 8 месяцев по поводу туберкулезного менингита. У этого больного кратковременное состояние возбуждения маниакального характера, но «с элементами спутанности», сменилось онейроидным состоянием с полиморфным бредом, а затем на протяжении 4 месяцев наблюдался параноидный синдром, протекавший на фоне ясного сознания, с бредом, «сходным по своей структуре с шизофреническим». Через 4 месяца наступило спонтанное выздоровление. При катамнестическом обследовании спустя год после начала психоза никаких психических нарушений не выявлено.

На втором месте по частоте после синдромов расстройства сознания стоят галлюцинаторно-параноидные синдромы. Больные, относящиеся к этой группе на всем протяжении психотического эпизода не обнаруживают нарушений сознания, вместе с тем необходимо подчеркнуть, что нарушений мышления и эмоциональности, считающихся характерными для шизофрении, эти больные, как правило, также не обнаруживают. Нам удалось обнаружить в доступной нам литературе лишь одно описание, в котором картина психоза, вызванного изониазидом, обнаруживала значительное сходство с картинами, наблюдаемыми у больных шизофренией. Речь идет о больном Макконнела и Четэма, у которого через неделю после назначения 4 мг/кг в день изониазида появились раздражительность, конфликтность, подавленное настроение, а с 18-го дня лечения — отказы от еды, остановки мыслей, амбивалентность, несоответствие эмоций раздражителю, импульсивность, по-видимому имелись и галлюцинации. Однако у этого больного отмечались краснота кожи рук, поносы, причем выраженность соматических нарушений нарастала параллельно ухудшению психического состояния. После отмены изониазида и лечения в течение 4 дней никотиновой кислотой психические нарушения исчезли, заметно уменьшилась краснота рук, начал нормализоваться стул. Таким образом, и в этом случае отграничение от шизофрении не представляло затруднений. В остальных случаях психопатологическая симптоматика исчерпывалась, как мы упоминали выше, галлюцинациями и бредом, либо возникающими остро, либо развивающимися медленно, исподволь. Так, у больного Уидорна и Эрвина после 6 месяцев комбинированного лечения терапевтическими дозами изониазида, стрептомицина и ПАСКа остро развился бред интерпретации окружающего, слуховые галлюцинации («голос с потолка»). Больной выздоровел спустя 2 недели после отмены изониазида.

да. Галлюцинации и бред нередко сопровождаются рядом симптомов, часто наблюдающихся при острых инфекциях и интоксикациях, но почти не встречающихся у больных шизофренией, как например, судорожные подергивания конечностей, повышенная чувствительность к свету и звуку. Воспоминание о периоде психоза нередко неполное в том числе, и у больных, у которых, нарушения сознания не были выявлены во время психотического эпизода-

Как видно из приведенного описания, вряд ли есть основания причислять галлюцинаторно-параноидные синдромы, вызванные применением изониазида, к «шизофреноподобным состояниям». Между тем, многие авторы чрезвычайно широко пользуются термином «шизофреноподобное», применяя его в таких случаях, где сходство с шизофренией исчерпывается наличием галлюцинаций и бредовых идей и даже тогда, когда галлюцинаторно-параноидный синдром развивается на фоне измененного сознания, а по миновании его обнаруживается разной степени амнезия, астенические черты или даже снижение личности по органическому типу. Так, больной, описанный Киршем, перенес длившийся в течение 3 недель острый психоз со страхом, бредовыми идеями преследования, слуховыми и зрительными галлюцинациями и возбуждением при сохраненной ориентировке в окружающем. Спустя 6 месяцев после исчезновения острых симптомов больной обнаруживал недостаточную ориентировку, трудность концентрации внимания, персеверации, выраженную эмоциональную лабильность. Насколько малообоснованным может быть заключение о «шизофреноподобности» психоза показывает случай, приведенный в работе Гейльмайера и сотр.

У больного, лечившегося по поводу туберкулеза легких и •получавшего в течение 60 дней по 500 мг в день изониазида, остро развились психические нарушения. Больной в течение нескольких минут лежал неподвижно, не отвечал на вопросы, затем сообщил, что ему казалось, будто он умер и находится на небе, видел своего умершего отца. На следующий день больной был возбужден, дезориентирован, испытывал галлюцинации зрения и слуха. Был переведен в психиатрический стационар, где начата электроконвульсивная терапия (!). Через 7 Дней наступило внезапное улучшение — больной был полностью ориентирован, упорядочен, обнаружил полную амнезию на период психоза. На 11-й день болезни — смерть от внезапного падения сердечной деятельности. Между тем этому больному в психиатрической больнице был поставлен диагноз «шизофрениа».

Поэтому с большой осторожностью надо относиться к тем случаям, где авторы, не приводя описания клинической карти-

•ны и течения вызванного изониазидом психоза, оценивают его как «шизофреноподобное». Мы на основании анализа литературных данных склонны считать, что картины, сходные с наблюдаемыми при шизофрении, при психозах, вызванных изониазидом, не наблюдаются или, во всяком случае, наблюдаются чрезвычайно редко.

Так же редко наблюдаются и депрессивные синдромы, дающие основание думать о маниакально-депрессивном психозе. Если исключить упоминавшиеся выше случаи, в которых депрессия являлась лишь эпизодом в течении психоза либо предшествуя, либо сменяя картины нарушения сознания, мы нашли в литературе лишь 1 случай депрессии, сходной с циркулярной. Однако эта больная в прошлом перенесла депрессию и вполне вероятно, что речь шла не о депрессии, вызванной изониазидом, а лишь о случайном совпадении депрессивной фазы с лечением изониазидом или о провоцирующей роли последнего.

Несколько чаще, по-видимому, развиваются пед влиянием изониазида маниакальные состояния. Однако если исключить маниакальные состояния, либо возникающие на фоне измененного сознания, либо являющиеся эпизодом в картине психоза, больные, у которых маниакальный синдром являлся основным - в картине психоза, наблюдаются довольно редко.

Маниакальный синдром в этих случаях не отличается от маниакальной фазы циркулярного психоза: повышенное настроение, многоречивость с ускорением темпа речи и мышления, отвлекаемость, двигательное возбуждение.

Кратковременность мании, исчисляющейся иногда днями, быстрое выздоровление после отмены изониазида или уменьшения его дозировки и одновременного увеличения дозы витамина В₆, а также случаи совпадения развития психоза с полиневритом подтверждают лекарственное происхождение психических нарушений. Возможно и развитие атипичной мании. Так, у больной Конрада и Шайба, получавшей по поводу туберкулеза брюшины и гениталий 600 мг изониазида в день (всего приняла 50 г), психические нарушения появились после выписки из больницы (и прекращения лечения — ?). Уже по пути домой больная испытывала сильную жажду, жаловалась на шум в голове и бессонницу. Дома была чрезвычайно деятельна, работала по ночам, говорила безумол-ку, заявляла, что она ощущает в себе безмерную силу, она заряжена аюмнэй энергией, из окна проповедывала план улучшения мира. Доставлена в больницу, где в течение 5 дней была возбуждена, лицо гиперемировано, блеск глаз. Температура оставалась нормальной, отмечен лейкоцитоз до 12000 в течение 6 дней, белок в моче, задержка мочеиспускания, отек стоп, парестезии. Полное выздоровление наступило через 8 недель от начала психоза. По выздоровлении сообщила, что во время

Юб

болезни чувствовала, что — «она это не она», ощущала странный запах. Таким образом, маниакальные состояния, частью атипичные, могут вызываться изониазидом, хотя и менее часто, чем синдромы расстройства сознания и галлюцинаторно-парано-идные синдромы. Соматические симптомы во время психозов, вызванных изониазидом, часто незначительны, — обычно сохраняются те изменения, которые имелись и до лечения и были обусловлены основным заболеванием. Нередко наблюдаются вегетативные нарушения — сухость во рту, тахикардия, запоры, задержка мочеиспускания, — свидетельствующие о повышении тонуса симпатической нервной системы.

Сравнительно нередко изониазид ведет к учащению или появлению судорожных припадков, а иногда и к развитию эпилептического статуса, порой с летальным исходом. У больных эпилепсией, получающих изониазид (обычно по поводу туберкулеза), нередко учащение судорожных припадков, продолжающееся и после прекращения лечения, изменение характера припадков, которые из парциальных становятся генерализованными, возможно развитие эпилептического статуса, в том числе и с летальным исходом. Так, у больного, описанного Фетергофом и сотр., страдавшего джексоновскими припадками на протяжении 18 лет, уже на второй день после назначения небольших доз изониазида (200 мг в день) развился генерализованный судорожный припадок. Несмотря на это изониазид не был отменен. На 12-й день лечения у больного развился эпилептический статус, а на 18-й день повторный эпилептический статус, во время которого больной погиб. Имеются указания, что учащение судорожных припадков чаще возникает у больных органическими заболеваниями головного мозга с судорожным синдромом, чем у больных эпилептической болезнью (генуинной эпилепсией). Известно, что разграничение этих двух категорий больных на практике встречает значительные трудности.

Судорожные припадки могут впервые развиваться во время лечения изониазидом у людей, никогда ими не страдавших; после отмены изониазида припадки прекращаются. Однако, как правило, это осложнение развивается у лиц с тем или иным заболеванием центральной нервной системы: церебральным артериосклерозом, туберкулезным менингитом, олигофренией, у больных, подвергшихся лоботомии, а также у хронических алкоголиков. Судорожное действие изониазида было продемонстрировано в острых и хронических экспериментах на различных жи-

%

вотных: мышах, крысах, кроликах, собаках, у которых введение изониазида вызывало судорожные припадки и появление разрядов высокоамплитудных пиков на ЭЭГ. При исследовании больных, в частности, больных шизофренией, также обнаружено снижение судорожного порога под влиянием изониазида. При раздражении прерывистым светом у части больных, получивших изониазид, появляются миоклонии в круговой мышце глаза и мышце века, распространяющиеся на мышцы лба и челюстей, затем наступает общая миэклония и, наконец, тонические судороги и потеря сознания. На ЭЭГ при этом отмечается увеличение амплитуды затылочного альфа-ритма, а затем появление пиков в лобной области.

В клинических условиях судорожное действие изониазида проявляется либо при приеме очень больших доз, во много раз превышающих терапевтические (о чем уже упоминалось при описании острых отравлений), либо при наличии факторов, предрасполагающих к припадкам или облегчающих их возникновение—органических заболеваний головного мозга или хронического алкоголизма. Как известно, при этих заболеваниях судорожные припадки нередко развиваются и независимо от действия изониазида и, очевидно, у них судорожный порог снижен уже до назначения изониазида. У здоровых людей с высоким судорожным порогом снижение его, вызываемое обычными дозами изониазида, недостаточно для того, чтобы развился припадок. После прекращения психозов (или припадков) лечение изониазида может быть возобновлено, но должно проводиться осторожно, так как у части больных возобновление лечения ведет и к рецидиву психоза.

Длительность психозов, вызванных изониазидом, варьирует в весьма широких пределах — от нескольких дней до нескольких недель и даже месяцев. При этом не удается установить определенной зависимости между продолжительностью психоза и сроком, в течение которого больные получали изониазид, а также его дозировкой. Клинические особенности психоза—ведущий синдром—также не коррелируют с длительностью психических нарушений. Синдромы расстройства сознания, маниакальные состояния, галлюцинаторно-отараноидный синдром могут исчезать в течение нескольких дней или недель, вместе с тем аналогичные состояния могут затягиваться на месяцы и приводить к неблагоприятному исходу. Наиболее важным фактором, определяющим характер течения и исхода вызванного изониазидом психоза, является, с нашей точки зрения, своевременная отмена лечения. В подавляющем большинстве случаев, в которых связь психических нарушений с применением изониазида была установлена или заподозрена с первых дней их появления и дача изониазида прекращена,

течение психоза было кратковременным, а исход вполне благоприятным. Напротив, там, где лечение изониазидом продолжалось несмотря на появление психических нарушений, психоз нередко затягивался и, несмотря на последующую — запоздалую, отмену препарата, тянулся еще в течение длительного времени, нередко оставляя после себя стойкие состояния психического дефекта. Выше мы упоминали о больном, у которого изониазид вызвал сначала генерализацию судорожного припадка, а при продолжении лечения повторные эпилептические статусы и смерть. Приведем еще несколько примеров.

Больной (случай описан Паулайкгоффом) получал изониазид в течение 2 месяцев и выписан в удовлетворительном состоянии. Дома продолжал принимать изониазид еще 7 месяцев. Уже в первые дни после выписки из больницы испытывал сонливость, с трудом сосредоточивался, об этих днях сохранил в последующем отрывочные, нечеткие воспоминания — свидетельство того, что сознание в этот период было расстроено. В дальнейшем нарушения сознания исчезли, но появились идеи ревности, подозревал жену в связи со своим другом, с восьмидесятилетними стариками и с 15-летними детьми. Считал, что окружающие хотят его рассердить, что все то, что он говорит дома, подслушивается, и что жена его связана с этими людьми. Слышал как по радио говорят о совершенных им в прошлом предосудительных поступках. Плохо спал, ощущал скованность во всем теле, чувство напряжения в голове. После прекращения приема изониазида самочувствие больного улучшилось, нормализовался сон, исчезли чувство напряжения в голове и бредовые идеи ревности, которые больной стал расценивать как следствие болезни мозга. Однако и спустя полтора года после отмены изониазида (в этот период больной наблюдался автором) оставалось ощущение, что за ним следят, находил намеки на себя в газетах, радиопередачах, временами слышал голоса, обсуждавшие его семейные дела. Таким образом, отмена изониазида спустя 7 месяцев после начала психоза сопровождалась лишь частичным улучшением состояния больного, бредовая настроенность, эпизодические галлюцинации сохранялись в течение чрезвычайно длительного срока. Интересно отметить, что у больного не появилось признаков ни шизофренического, ни органического дефекта. В некоторых случаях продолжение лечения изониазидом после начала психоза ведет к значительно более тяжелым и, по-видимому, необратимым изменениям. У описанной Ханте-ром больной, 40-летней женщины, лечившейся по поводу туберкулеза легких и получавшей в течение 3 месяцев по 3,5— 5 мг/кг, а затем в течение еще 3 недель 8—10 мг/кг изониазида

появились жалобы на ухудшение памяти, затем дезориентировка в окружающем, яркие зрительные и слуховые галлюцинации, беспорядочное возбуждение, страхи, отказы от еды. Несмотря на это, больная еще в течение 12 дней получала изо-ниазид. После отмены изониазида психоз продолжался: поднялась температура, появился лейкоцитоз в крови, больная галлюцинировала — слышала голоса, видела кошек, собак, кровь на потолке. Спустя месяц температура снизилась, нормализовалась кровь, исчезли галлюцинации и развилось астеническое состояние. Еще через месяц у больной развился Кор-саковский синдром с ретроградной амнезией, охватывающей 10-летний период до начала болезни, конфабуляции, эмоциональная лабильность на фоне апатии. В период психоза симптомов, указывающих на обострение туберкулезного процесса не было.

Подобные наблюдения с затяжным течением психоза и неполным выздоровлением сделаны и рядом других авторов (Матараццо, Кирш, Визняускас и Брюкнер и др.). Как правило, в подобных случаях мы находим и упоминание о поздней отмене изониазида.

Диагностика психозов, вызываемых изониазидом, может представлять значительные трудности. Приходится ограничивать их с одной стороны от так называемых эндогенных психозов (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз), с другой — от психозов, вызванных основным заболеванием, чаще всего туберкулезом. Так как нет лабораторных тестов, на основании которых мог бы быть поставлен диагноз, то дифференциальная диагностика основывается на особенностях клинической симптоматики, течения и исхода психических нарушений в сопоставлении с динамикой соматического состояния больных.

Несомненно, совпадения во времени начала психоза с лечением изониазидом недостаточно для установления причинно-следственной связи между ними. Маниакальные и депрессивные синдромы, развившиеся во время лечения и, несмотря на его быструю отмену, продолжающиеся в течение еще нескольких месяцев, по-видимому, представляют собой фазы циркулярного психоза.

Наличие аналогичных состояний в прошлом — до назначения изониазида — также свидетельствует в пользу этого диагноза. Изониазид мог играть в этих случаях роль провоцирующего фактора, но могло иметь место и простое совпадение — ни одно из этих предположений не может быть доказано или опровергнуто при нынешнем уровне наших знаний.

Однако те случаи, в которых психозы возникают одновре-

менно с соматическими и неврологическими симптомами интоксикации изониазидом (признаки авитаминоза, полиневриты), сочетание маниакального или депрессивного синдрома с синдромами нарушения сознания или их последовательная смена, быстрое улучшение после отмены лекарства, эффективность лечения пиридоксином и никотиновой кислотой, а при затяжном течении психоза — остаточные явления типа органического дефекта говорят в пользу предположения о лекарственном происхождении психоза.

Об отличиях от шизофрении мы уже упоминали, описывая галлюцинаторно-параноидные синдромы.

Что касается отграничения от туберкулезных психозов, то основным критерием является сопоставление с соматическим состоянием больных. Если возникновение и окончание психоза происходит на фоне одного и того же соматического состояния вслед за назначением или отменой лекарства, то более вероятно лекарственное его происхождение. Напротив, если время появления психических нарушений совпадает с значительным изменением — ухудшением или даже улучшением состояния больных, то речь скорее идет о соматогенном (обусловленном основным заболеванием) психозе, лекарство — в данном случае изониазид — играет роль лишь постольку, поскольку оно влияет на течение основного заболевания. О лекарственном происхождении психоза говорят и те случаи, когда психические нарушения исчезают после отмены препарата, вновь появляются с возобновлением лечения и исчезают вновь, когда лечение снова прекращают.

Нельзя признать обоснованной высказывавшуюся в литературе точку зрения, что изониазид вообще не вызывает психических нарушений. Анализ историй болезни показывает, что если иногда диагноз интоксикационного (лекарственного) психоза ставится без достаточных к тому оснований, то в большинстве случаев речь все же идет о психозах, вызванных лечением. Несостоятелен и чисто статистический аргумент авторов, ссылающихся на то, что количество психозов, развивающихся у больных туберкулезом, не увеличилось после введения в практику лечения изониазидом. Благоприятное влияние изониазида на течение туберкулеза должно было привести к уменьшению частоты туберкулезных психозов и в то же время сам изониазид у части больных вызывает психические нарушения. Общее число психозов может в этих условиях увеличиться, уменьшиться или остаться неизменным, и это ни в коей мере не свидетельствует за или против способности изониазида влиять на психику больных.

С другой стороны, если больные получают не одно, а несколько лекарств, каждое из которых способно вызвать психи-

ческие нарушения, решить вопрос о том, какое именно из них является причиной психоза, часто оказывается невозможным (за исключением случаев, когда отмена одного из лекарств (при продолжении остальных ведет к прекращению психоза).

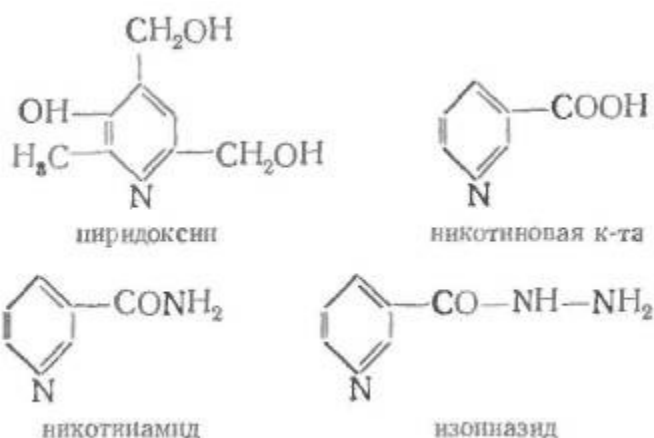
Бели симптоматика, течение и исход психических нарушений, вызываемых изониазидом, известны достаточно хорошо, то условия, ведущие к возникновению этих психозов, выяснены недостаточно. Наиболее простое объяснение — передозировка может объяснить далеко не все случаи. Если в отдельных случаях психоз развивается после продолжительного лечения массивными дозами изониазида или вслед за однократным приемом больших, заведомо токсических доз, то в большинстве случаев больные, у которых развился лекарственный психоз, получали изониазид в таких же дозах, как и больные, не давшие никаких осложнений, а сроки лечения нередко были весьма незначительными и исчислялись неделями или даже днями.

Интересно отметить, что некоторые осложнения со стороны периферической нервной системы, как, например, поли* невриты, обнаруживают значительно более- отчетливую зависимость от дозы изониазида, чем психические нарушения.

Естественно было предположить, что индивидуальная чувствительность к изониазиду играет не меньшую, а, быть может, и более значительную роль, чем дозировка препарата. Однако понятие индивидуальной чувствительности слишком неопределенно и нуждается в уточнении- Тяжесть основного заболевания — туберкулеза, обычно туберкулеза легких, и его динамика не стоят в сколько-нибудь убедительной связи с возникновением психозов. Все же отмечается контраст между значительным влиянием, которое оказывает изониазид на психику больных туберкулезом и незначительностью его влияния на больных с иными заболеваниями, хотя, естественно, большинство больных, лечившихся изониазидом, это больные туберкулезом. Возможно, наличие туберкулезного процесса является одним из условий проявления действия на психику изониазида, хотя непосредственной связи между антибактериальным и антитоксическим действиями изониазида и вызываемыми им психическими изменениями установить не удалось.

Значительное внимание было уделено особенностям структуры личности, наличию нервных и психических заболеваний в анамнезе как самих больных, так и их родственников, хроническому алкоголизму. Подобного рода отягощенность действительно наблюдается нередко, но опять-таки только у части больных, в то время как у другой части никаких признаков, указывающих на повышенную ранимость центральной нервной системы, обнаружить не удастся. Указывают, на-конец, на то, что при комбинированном применении изониазида и стреп-

томицина, последний может явиться сенсibilизатором, облегчающим возникновение психоза. Такую же роль приписывают и другим противотуберкулезным препаратам — ПАСКу, ок-ситетрациклину. Относительно этих предположений можно сказать то же, что и о роли дозировки, наследственного предрасположения. Часть больных, давших психоз, действительно получала изониазид в комбинации с одним или несколькими из перечисленных препаратов. Однако у другой части больных психоз развивался после применения одного только изо-ниазида. Нет также данных, свидетельствующих о том, что при комбинированном лечении психические нарушения возникают быстрее или при меньшей дозе изониазида, как этого следовало бы ожидать, если бы стрептомицин, ПАСК или ок-ситетрациклин играли роль сенсibilизаторов. Можно было бы предположить, что ни один из перечисленных НаМиН факторов не играет решающей роли, а важно их сочетание. В этом случае большая выразительность того или иного из (гипотетических) предрасполагающих факторов или сочетание нескольких из них должно приводить к более легкому — при меньших дозах и продолжительности применения изониазида — возникновению психоза. Напротив, при отсутствии предрасполагающих факторов психоз должен возникать только при применении массивных доз изониазида или длительном его применении. Между этими крайними вариантами мыслим ряд переходов. Однако эта гипотеза не подтверждается фактами и не может считаться доказанной. Только для группы больных, у которых изониазид вызывал судорожные припадки, роль органического поражения мозга и необходимость больших доз при отсутствии такого поражения выступают достаточно отчетливо. К тому же заключения о роли того или иного фактора делаются только на основании наблюдений над группой (у большинства авторов — над единичными больными) больных, у которых во время лечения изониазидом развился психоз. Между тем необходимо сопоставление с контрольной группой больных, также лечившихся изониазидом, но не давших во время лечения осложнений со стороны ЦНС. Возможно, что возникновению психозов, вызванных изониазидом, могут способствовать какие-то иные факторы, помимо наследственности, алкоголизма и др., обычно не принимаемые во внимание, однако природа этих факторов неизвестна. В механизме возникновения вызываемых изониазидом психозов основную роль приписывают недостатку витаминов комплекса «В» главным образом пиридоксина (витамин В6) и никотиновой кислоты (витамин РР), к которым изониазид близок по своему химическому строению.



Существуют две основных гипотезы: 1) Соревновательное торможение, ведущее к авитаминозу, который в свою очередь, вызывает психические нарушения. 2) Изониазид сам по себе не вызывает недостатка витаминов В-комплекса, авитаминоз ■ вызван другими факторами. В частности, сенсibiliзирующую роль ПАСК'а и окситетрациклина Джексон объясняет тем, что эти препараты, вызывая диарею, уменьшают количество микробной флоры в кишечнике, являющейся источником части пиридоксина и никотиновой кислоты в организме человека (напомним, что поносы нередко отмечаются в продромальном периоде психоза). В условиях авитаминоза «В» изониазид или продукты его распада могут оказывать токсическое действие на центральную нервную систему. Таким токсическим продуктом может являться аммиак — конечный продукт распада изониазида.

Обе эти гипотезы до настоящего времени не доказаны. В пользу предположения о роли гиповитаминоза «В» свидетельствует значительное увеличение выведения пиридоксина с мочой у больных, получающих изониазид (5—15 мг в сутки по сравнению с 0,5—0,8 мг в норме), наблюдения, в которых симптомы пеллагры появляются и нарастают одновременно с развитием психоза и исчезают или сглаживаются с улучшением психического состояния, а также успешное в большинстве случаев лечение психозов пиридоксином и никотиновой кислотой «ли никотинамидом (см. ниже).

Поскольку пиридоксин является коэнзимом декарбоксилазы, участвующей в образовании серотонина из 5-гидрокситриптамина, возникло предположение, что в возникновении психических изменений играют роль и нарушения обмена серотонина, обусловленные недостатком витамина В₆. В частности при нагрузке триптофаном выделение с мочой ксантуреновой кислоты возрастает более значительно у больных, получающих изониазид.

Высказывалось

также предположение, что изониазид блокирует ферменты, разлагающие адреналин и норадреналин, однако в экспериментах было доказано, что изониазид не является ингибитором моноаминоксидазы, обеспечивающей один из основных путей метаболизма адреналина и норадреналина — окислительное дезаминирование. Возможно, что гипогликемия также может играть патогенетическую роль. Об этом свидетельствуют* отдельные наблюдения, в которых во время психоза, вызванного изониазидом, отмечалось снижение содержания сахара в крови, а дача сахара улучшала психическое состояние больных, а также более легкое возникновение судорожных припадков у больных диабетом, лечившихся изониазидом. Однако далеко не у всех больных в период психоза удается обнаружить признаки гипэ- или авитаминоза «В». Не доказано также, что выведение пиридоксина во время психоза более значительно, чем у больных, получающих изониазид, но не обнаруживающих психических нарушений.

Поэтому предположение о роли авитаминоза В в развитии психозов, хотя и весьма вероятное, не может считаться окончательно доказанным. Что касается вопроса о том, каким образом авитаминоз В ведет к психозу, и играют ли роль нарушения обмена серотинина, то они пока остаются без ответа. Лечение: при острых отравлениях изониазидом применяют противосудорожные средства и сердечные, промывание желудка. При психозах, возникших во время длительного лечения, если связь психических нарушений с лечением изониазидом установлена своевременно и лечение прервано (иногда достаточно уменьшить дозировку изониазида), выздоровление обычно наступает без каких-либо дополнительных терапевтических мероприятий. Если психоз затягивается, целесообразно провести лечение никотиновой кислотой или никотинами-дом. Обычно сочетают внутримышечные (реже — внутривенные (инъекции 100 мг никотиновой к-ты или никотинамида с дачей их внутрь также по 50—100 мг на прием, повторяя такое сочетание до 4—6 раз в день. Лечение обычно дает хороший эффект, даже в тех случаях, где в клинической картине отсутствуют признаки авитаминоза «В». Можно применять массивные дозы витамина В (комплекса). Хорошие результаты получены и при применении пиридоксина. Возможно сочетание лечения никотиновой кислотой и пиридоксином с успокаивающими и нейрорепрессивными средствами-

Изониазид при психических заболеваниях. При применении изониазида психически больным, страдающим туберкулезом, главным образом, туберкулезом легких, как и при лечении туберкулезных больных, не обнаруживавших к началу лечения психических нарушений, отмечается в большинстве случаев

благоприятное влияние препарата на соматическое состояние, в частности на туберкулезный процесс. У большинства больных улучшаются самочувствие и аппетит, больные прибавляют в весе, в ряде случаев нормализуется температура, исчезают из мокроты ВК, улучшается рентгенографическая картина. В то же время психическое состояние больных меняется весьма редко и незначительно. Следует отметить, что изониазид у психически больных редко вызывает эйфорию, улучшение настроения больных обычно связано с улучшением их общего состояния. Попытки лечения изониазидом больных шизофренией не дали сколько-нибудь заметных результатов. Отмечавшиеся у некоторых из них незначительные изменения — большая доступность, смена одного состояния другим могут наблюдаться у больных шизофренией и независимо от лечения, поэтому роль изониазида в подобных случаях более чем сомнительна. Не дает значительного эффекта лечение изониазидом депрессивных состояний. В связи с появлением в последние годы ряда эффективных антидепрессивных средств эти попытки практически оставлены. Единичные наблюдения, в которых у хронических алкоголиков после лечения изониазидом появлялось отвращение к алкоголю, хотя и интересны сами по себе, но не могут служить основанием для применения изониазида как средства лечения алкоголизма. Вместе с тем описаны и случаи ухудшения психического состояния больных во время лечения изониазидом — состояния возбуждения, расстройства сознания, появление бредовых идей и галлюцинаций, которых не было до назначения изониазида. Исключение составляют, по-видимому, больные, у которых психические нарушения явились следствием туберкулеза. У таких больных под влиянием изониазида нередко наступает значительное улучшение психического состояния или даже выздоровление от психоза, совпадающее с улучшением их соматического состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Банщиков В. М. и Столяров Г. В. Ж. — невропат, и психиатр 1961, № 1, стр. 127.
2. Aiazzi Mancini M. — Minerva med., 1954, Ann. 45, p. 529.
3. American Trudeau Society — Amer. Rev. Tbc, 1953, v. 67, p. 269.
4. Barlow Ch., Schoolar J., Roth L. — Neurology, 1957, v. 7, p. 820.
5. Barth F. — Tbc — arzt, 1957, Bd. 7, S. 215.
6. Behague P., Levraud — Rev. Neurol, 1959, v. 100, p. 775.
7. Benda R., Kaufmann R., Buisson J. — BuIL Mem. Soc. med hep. Paris, 1953. v. 69, p. 255.
- 8 Benhaman E., Timsit M. — Presse med., 1956, v. 64, p. 199. 9. Bennet J., Cohen D., Starer E. — Arch Neurol. Psychiat., 1954, v. 71, p. 54.

10. Benson W., Stefkop P. — Amer. Rev. Tbc, 1952, v. 65, p. 376.
11. Berg G. — Beitr. z. Klin. Tbk, 1954, Bd. 110, S. 441.
12. Biel J., Villier R. — J. A. M. A., 1954, v. 156, p. 1549.
13. Bloen R., Dooneief A., Buchberg A. et coll. — Ann. Intern. Med., 1954, v. 40, p. 881.
14. Brandschwede S. — Tbk-arzt, 1955, Bd. 9, S. 270.
15. Chapta J., Jean R., et coll. — Pediatric 1960, v. 15, p. 623.
16. Chlopicki L. — Rev. Neurol, 1959, v. 100, p. 761.
17. Chu J. — West. Virg. Med. J., 1953, v. 49, p. 125.
18. Conrad K., Scheib E. — Dtsch. med. Wschr., 1953, Bd. 16, S. 604.
19. Delap H., Fiebrand H. — Arch. Psychiat. u. Z. Neur., 1958, Bd. 197, S. 619.
20. Delay J., Deniker P., Buisson J., et coll. — Ann. med. — Psychol., 1959, v. 1, p. 125.
21. Ehring F. — Med. Klin., 1955, Bd. 23, S. 979.
22. Eigner — цит. до Lehmann — Grube F.
23. «tau K», Neel D., bayous R. — Ann. med. — psychol., 1961, v. 119» p. 138.
24. Ferrara M., Peterson E. — N. Engl. J. Med., 1953, v. 249, p. 1070.
25. Fetterhoff K., Holmes C., Martin G. — Amer. Rev. Tbc, 1952, v. 66, p. 501.
26. Foreign Letters — J. A. M. A., 1953, v. 152, p. 473.
27. Fourrier A., Michaux P., Gabane G. et coll. — Argerie. Med., 1957, v. 61, p. 897.
28. Frank F. — Tbk-arzt, 1954, Bd. 8, S. 99.
29. Friederike A., Biinger P., Lass A. — Fsch. Neurol. Psychiat., 1956, Bd. 24, S. 369.
30. Glauwitz E. — Nervenarzt, 1953, Jg. 24, S. 350.
31. Grahmann H., Peters U. — Arch. Psychiat. u. Z. Neur., 1962, Bd. 203 S. 173.
32. Grimrainger A. — Beitr. Z. Klin. Tbk, 1953, Bd. 110, S. 387. '66. Hare L. — iuoercle, 19Бй, v. 39, p. 90.
34. Hayes J. — Amer. Rev. tbc, 1954, v. 59, p. 845.
35. Heilmeyer L., Schach W., et coll. — Munch, med. Wschr., 1952, Bd. 94, S. 1304.
36. Hunt B., Wassersug J. — N. Engl. J. Med., 1953, v. 249, p. 1051.
37. Hunter R. — Lancet, 1952, v. 2, p. 960.
38. Anonymous — Lancet, 1952, v. 2, № 6729, p. 337.
39. Jackson L. — Brit. Med. J., 1957, № 5047, p. 743.
40. Kiersch Th. — U. S. Arm. Fore. Med. J., 1954, v. 5, p. 1353.
41. Kostnapfel J. — Neurol. Pchychiat., 1958, v. 11. p. 925.
42. Krieser A., Sanderson A. — Dis. Chest., 1953, v. 23, p. 28.
43. Laskowska D., Wierzbicka J., Wawrzynekiewicz T. — Neurol. Psychiat, 1959, v. 12, p. 812.
44. Laton R., Pages P., Temple J., Maurel H. — Presse med., 1955, v. 63, p. 1241.
45. Lehmann Crube-Tbk-arzt, 1956. Bd. 10, S. 160.
46. Lemer F. — Arch. Neurol. Psychiat., 1954, v. 71, p. 624.
47. Leueupl A., Thibier R., et coll. — Rev. Tuberc. Pneumol., 1959, v. 23, p. 214.
48. Lesne, Ragu-Frey, Lafay-Coletsos et Robert — Ann. med. Psychol., 1956, v. 114, p. 473.
49. Leroy D., Danrigal A. — Ann. med. legale, 1961, № 4, p. 421.
50. Letailleur M., Schmidt P. — Ann. med-psychol., 1953, v. 2, p. 246.
51. Lorenz T., Calden G., Ousley J. — Amer. Rev. tbc, 1953, v. 8, p. 523.
52. Manthei R. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1956, v. 116, p. 40.

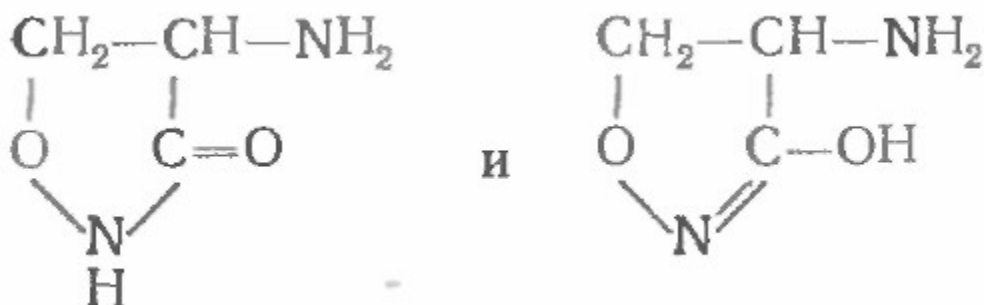
53. McConnelR., CheethamH. — Lancet, 1952, v. 2, p. 959.
54. MatarazzoF. — Lav. neuropsichiatr., 1957, v. 20, p. 259.
55. MatarazzoF. — Lav. neuropsichiatr., 1957, v. 20, p. 383.
56. Oldham A.— J. Ment. ScL, 1955, v. 101, p. 564.
57. Pouleikhof f B. — Arch. Psychiat. u Z. Neur., 1957, Bd. 195, S. 4891
58. P l e a s u r e H. — Arch. Neurol. Psychiat., 1954, v. 72, p. 313.
59. P o r o t M. — Presse Med., 1954, v. 62, p. 624.
60. F o r e i g n L e l l e r s — J. A. M. A., 1953, v. 153, p. 48.
61. RealeM., Garaventa A., ChioneM., Lupi G—Minerva med., 1952, v. 1, № 42, p. 1099.
62. R e i l l v R., K i l l a m K-, coll. — J. A. M. A., 1953, v. 152, p. 1317.
63. R u b i n B., L e e G. coll. — Amer. Rev. Tbc, 1952, v. 65, p. 392.
64. S a l z e r H., L u r i e M. — Arch. Neurol. Psychiat., 1953, v. 70, p. 317.
65. S c h a l l e k W., W a l z D. — Amer. Rev. Tbc, 1954, v. 69, p. 261.
66. S c h e i b e F. — Z. inn. Med., 1953, Bd. 8, S. 283.
67. S c h e r e r L, P e n a G, W i n n e J., Dis. nerv. syst., 1954, v. 15, p. 22L
68. Selikoff I., Robitzek E. — Dis. Chest., 1952, v. 21, p. 385.
69. Selikoff I., Robitzek E., Ornstein G. — Amer. Rev. Tbc, 1953, v. 67, p. 212.
70. Sonneck H. — Z. Haut.-Geschl. Krankh., 1954, Bd. 17, S. 182.
71. S t a d l e r L. — Dtsch. med. Wschr., 1953, S. 612.
72. T u c z e k H., S a u p e M. — Munch med. Wschr., 1952, S. 1307.
73. V a l l a d e L., P o s t e I J., D a n i l l o n P. — Presse med., 1955, v. 63, p. 1241.
74. Vysniauskas C, Bruckner H. — Amer. Rev. Tbc, 1954, v. 69, p. 759.
75. W i e d o r n W., E r v i n F. — Arch. Neurol. Psychiat., 1954, v. 72, p. 321.
76. W i l s o n W. — Dis. Nerv. Syst., 1953, v. 14, p. 278.
77. Wood M.— Brit. J. tbc, 1955, v. 49, p. 20 .
78. Z a b a d M. — Lancet, 1953, v. 1, p. 295.
- 79% Z i t r i n A., T h o m p s o n D. — J. A. M. A., 1956, v. 161, p. 204,

^

Глава 10

ПСИХИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЦИКЛОСЕРИНОМ

Циклосерин (серомицин, оксамицин) — антибиотик, полученный в 1954 году Харнедам и Кроппом из *Streptomyces orchidaceus*. Его формула: $C_3H_5O_2N_2$, структура точно не уста* новлена, предложены 2 структурные формулы:



Применяется для лечения туберкулеза, суточная доза — до 1 г. Психические нарушения при лечении циклосерином наблюдаются довольно часто. Цифры, приводимые различными исследователям^ колеблются в весьма значительных пределах: от 5—10% до 50% и более. Эти различия зависят от того, что одни и те же симптомы включаются в число осложнений не всеми авторами, однако даже и «низкая» цифра — 5—10% всех больных достаточно велика.

Острые отравления циклосерином, как и случаи злоупотребления, не описаны, психические нарушения возникают, таким образом, при применении терапевтических доз циклосерина, назначенных врачом.

Обычно различают легкие и тяжелые психические нарушения, хотя такое деление сопряжено с известными трудностями, так как вопрос о том, какие нарушения отнести к более легким, а какие — к серьезным или тяжелым различными исследователями, решается различно.

К легким нарушениям относятся головные боли, головокружения, снижение аппетита, расстройства сна — как в виде бессонницы, порой с кошмарными сновидениями, сомнамбулиз-

мом, так и повышенная сонливость, усиление или ослабление полового влечения, вплоть до -импотенции, парестезии, различные расстройства настроения — .нервность, раздражительность, чувство внутреннего беспокойства, .некоторая подавленность настроения или его повышение с расторможенностью, напоминающее состояния опьянения, рассеянность и забывчивость.

Чаще всего наблюдаются состояния возбуждения разной степени выраженности и с различной окраской эмоций. Эти состояния нередко напоминают маниакальные. Настроение таких больных повышается, они становятся более подвижными, деятельными, многоречивыми, болтливыми, отвлекаемыми, ощущают, что течение мысли облегчается, им легче выразить свои мысли, установить связь между идеями. При этом может ослабляться контроль больных над своими действиями и поступками, растормаживаются влечения. У части больных развивается выраженное маниакальное состояние с переоценкой собственной личности — вплоть до бредовых идей величия. Так у больного, описанного Бланком и сотр., после 17s месяцев лечения циклосерином (суточная доза 0,5—1 г, всего получил 40 г) появилось повышенное настроение, двигательное и речевое возбуждение, отвлекаемость, гиперсексуальность. Все время находился в движении, не обнаруживал признаков усталости. Высказывал бредовые идеи величия — называл себя богом, утверждал, что обладает необычайной мышечной и половой силой. Неврологических изменений не было, соматическое состояние оставалось таким же, как и до назначения циклосерина (больной страдал туберкулезом легких). После отмены циклосерина и назначения хлорпромазина быстро поправился — психоз длился в общей сложности 8 суток. Во время психоза больной не обнаруживал признаков нарушения сознания, по выздоровлении сохранял ясное воспоминание о своем поведении во время болезни, оценивал его критически.

Повышенное настроение может сочетаться с раздражительностью, гневливостью — в этих случаях состояние напоминает гневную манию больных с циркулярным психозом.

Нередки также картины речедвигательного возбуждения с преобладанием чувства тревоги, страха, тоскливости; могут наблюдаться и картины «невротического возбуждения» с театральным поведением, слезами или громкими рыданиями, обмороками. Такие состояния могут чередоваться с гипомания* кальными состояниями, причем смена эта может происходить очень быстро — через несколько дней или даже на протяжении одного дня. Хотя депрессивные состояния встречаются реже, чем маниакальные, они могут также быть значительно выраженными и вести к суицидальным попыткам, которые облег-

чаются тем, что двигательная заторможенность в этих случаях обычно отсутствует и преобладает картина тоскливого возбуждения. Вообще у больных, получающих циклосерин, могут сочетаться симптомы противоположного характера: сонливость с бессонницей, астения с злобностью, тоскливое настроение — с агрессивностью по отношению к окружающим.

Помимо синдромов, характеризующихся преимущественно эмоциональными и двигательными нарушениями циклосерин может вызывать и обратимые нарушения памяти. Больные становятся забывчивыми, во время разговора с трудом выражают свою мысль, так как не могут припомнить нужные слова, при чтении, дойдя до конца страницы, забывают ее начало и поэтому оказываются не в состоянии пересказать содержание прочитанного, теряют вещи, обнаруживают выпадение из памяти ряда событий, предшествовавших началу заболевания (регрессивная амнезия). Бенуа наблюдал такие нарушения памяти у 15 из 89 больных, лечившихся циклосерином. Трудно сказать, в какой мере эти изменения обусловлены собственно расстройством памяти и в какой нарушениями внимания, так как память и внимание тесно связаны друг с другом. После отмены циталопрома память восстанавливается, но этот процесс может быть очень медленным, затягиваясь до нескольких месяцев.

Лечение циклосерином нередко вызывает и ряд пароксизмальных нарушений, сходных с пароксизмами у больных эпилепсией. Эти пароксизмальные нарушения весьма разнообразны. Могут наблюдаться малые припадки, типа абсансов, когда больной внезапно останавливается посреди разговора или не заканчивает начатый жест, а через несколько секунд продолжает прерванную деятельность, не сохраняя никакого воспоминания о происшедшем. Чаще припадки носят генерализованный характер, сопровождаясь потерей сознания, тоническими и клоническими судорогами, прикусом языка, непроизвольным мочеиспусканием и т. д. На ЭЭГ во время припадков появляются характерные для эпилепсии судорожные разряды. После припадков, могут наблюдаться состояния неясного сознания, афазия, апраксия, жаргонафазия, сохраняющиеся до нескольких дней. Возможно развитие серий судорожных припадков или эпилептического статуса, описаны случаи со смертельным исходом. Кроме генерализованных припадков циклосерин может вызывать парциальные (Джексоновские) припадки, а также сумеречные состояния сознания с нарушениями ориентировки, иллюзиями, галлюцинациями, страхом, двигательным возбуждением.

У ряда больных, лечившихся циклосерином, развитию при-

падков предшествуют непроизвольные судорожные подергивания отдельных мышц или групп мышц, общий тремор. Эти подергивания чаще возникают по утрам или перед едой, что наводит на мысль о роли гипогликемии. В пользу этого предположения говорит и то, что миоклонии могут быть устранены введением сахара. Однако и назначение противосудорожных средств может купировать эти состояния. Другим вариантом продрома эпилептиформных припадков являются головные боли, вялость, нарушения зрения, обмороки. Отмена лечения циклосерином и назначение противосудорожных средств предотвращает появление припадков у этих больных — впрочем, у части больных, несмотря на появление миоклонии и продолжение лечения, генерализованные припадки не развиваются. С другой стороны, возобновление лечения циклосерином может вести и к возобновлению припадков, даже если доза циклосерина меньше, чем та, которая впервые вызвала припадок.

Интересно, что Смольникова и Кивман в экспериментах на мышах обнаружили частичный антагонизм циклосерина по отношению к судорогам, вызываемым стрихнином и коразолом. Это еще раз показывает, с какой осторожностью следует переносить в клинику данные, полученные в экспериментах на животных.

Значительно реже, чем при применении других лекарственных средств, в частности изониазида, вызывает циклосерин • синдромы нарушенного сознания. Однако картины делирия и онейроида могут возникать во время лечения циклосерином и в этих случаях не обнаруживают существенных отличий от сходных состояний, вызываемых другими интоксикациями, в том числе и лекарствами. В частности, некоторые авторы отмечают значительное сходство этих психозов с психическими нарушениями, возникающими после приема так называемых психотомиметиков — мескалина, диэтиламида лизергшовой кислоты.

Наиболее редкими вариантами психозов, вызываемых циклосерином, являются деперсонализационный и кататонический синдромы (ступор и возбуждение), галлюцинаторно-параноидные и параноидные синдромы — с бредовыми идеями отношения, преследования, ревности, протекающие на фоне ясного сознания и обнаруживающие иногда сходство с шизофренией, особенно если к галлюцинациям и бредовым идеям присоединяются эмоциональные нарушения в виде вялости, неадекватности эмоций и т. п. Соматических изменений, которые были бы непосредственно связаны с действием циклосерина, выявить не удалось. Изменения соматического статуса обусловлены основным забо-

лением — туберкулезом — и обычно не подвергаются значительным изменениям в период появления психических нарушений.

Неврологические симптомы также весьма незначительны, помимо уже упоминавшихся судорожных подергиваний мышц может наблюдаться оживление сухожильных и периостальных рефлексов, более грубые изменения обычно отсутствуют.

Значительное внимание уделялось изучению влияния циклосерина на электроэнцефалограмму. Циклосерин нередко вызывает замедление а-ритма, эпизодическое появление изолированных или генерализованных медленных ритмов на ЭЭГ, но вместе с тем у больных, обнаруживавших патологические изменения на исходной ЭЭГ, может во время лечения циклосерином происходить нормализация ЭЭГ. Электроэнцефалографические изменения во время лечения циклосерином могут быть преходящими, исчезая несмотря на продолжение лечения, но могут и оставаться длительно в течение всего срока лечения или обнаруживать тенденцию к нарастанию. Однако не удалось установить никакой зависимости между появлением патологических сдвигов на ЭЭГ и психическими нарушениями. Эти последние могут появляться у больных, ЭЭГ которых остается нормальной, и, напротив, отсутствовать у больных, у которых циклосерин вызвал значительные изменения ЭЭГ. Лишь у больных с судорожными припадками в период развития припадков появляются, как отмечено выше, судорожные потенциалы на ЭЭГ, однако предсказать появление припадков по изменениям ЭЭГ не удастся. Припадки могут отсутствовать у лиц, обнаруживающих характерные для эпилепсии изменения на исходной ЭЭГ. Не дало никакого результата и сопоставление характера исходных ЭЭГ (до начала лечения циклосерином) с частотой появления у больных психических нарушений и их тяжести. И здесь психические изменения могут появляться у больных с нормальной ЭЭГ и отсутствовать у больных с патологической исходной ЭЭГ. При этом не удастся не только предвидеть развитие психоза у каждого отдельного больного, но и установить какую-либо статистически достоверную вероятность развития психозов.

Течение циклосеринговых психозов обычно благоприятное — с отменой лечения припадки прекращаются, психические нарушения быстро исчезают, хотя могут возобновиться с возобновлением лечения. Более редки затяжные психозы, продолжающиеся и после отмены циклосерина и затягивающиеся на несколько недель или месяцев. Однако и в этих случаях психоз, как правило, заканчивается выздоровлением. Явления абстиненции после отмены циклосерина не развиваются.

Как и при ряде других лекарственных психозов не удалось

установить зависимости между психозом с одной стороны и дозой и продолжительностью лечения цикloserином с другой. Правда, чем выше суточная доза, тем с большей частотой появляются и психические нарушения, а снижение дозы может вести к их исчезновению, но это соответствие имеет лишь статистическое значение, так как у части больных изменения психики появляются и при применении небольших доз цикloserина.

Не дало результата и определение содержания цикloserина в крови — у больных как с судорожными припадками, так и психозами оно остается таким же, как у больных, перенесших лечение без осложнений. То же самое относится и к длительности лечения — психические изменения резко появляются уже в первые дни лечения, чаще развиваются в первые месяцы и снова реже — в более поздние сроки, однако у каждого отдельного больного психоз может начаться в любой срок — начиная с первых дней лечения и кончая поздним сроком — через 6—12 месяцев и более. Не установлена и роль добавления к цикloserину других противотуберкулезных медикаментов, в частности, изониазида, ПАСКА, стрептомицина. Каждое из этих лекарств, и прежде всего изониазид, может само вызывать психические нарушения, в этих случаях установить, какое лекарство явилось причиной психоза, невозможно. Однако психические изменения часто возникают и у больных, получающих только цикloserин.

Не играют также роли тяжесть, длительность и особенности лечения самого туберкулезного процесса, возраст и пол больных. Правда, некоторые авторы (Дюмон, Наке) находили, что психические нарушения чаще наблюдаются у женщин, но другие напротив, находили, что чаще эти осложнения развиваются у мужчин.

Отсутствие постоянной зависимости между психическими ■ нарушениями и дозой, продолжительностью лечения, тяжестью основного заболевания, естественно, как и при других лекарственных психозах, заставило обратить внимание на личность самих больных и попытаться объяснить различие в реакциях больных на цикloserин особой чувствительностью к нему. Однако и эти попытки не дали определенных результатов. Правда, нередко удавалось выявить у больных, давших психические нарушения во время лечения цикloserином, наследственную отягощенность нервными и психическими заболеваниями, наличие в прошлом психических заболеваний или судорожных припадков у самих больных, различные особенности характера — повышенную эмоциональную неустойчивость, раздражительность, астенический склад личности, хронический алкоголизм и т. п. Был сделан даже вывод, что цикloserин не

вызывает психозов, а лишь выявляет или обостряет характерологические особенности личности или провоцирует латентный психоз (или ведет к рецидиву психоза). В большинстве случаев эти выводы были сделаны только на основании изучения тех больных, у которых щжлосерин вызвал психические нарушения, без сопоставления их с контрольными группами больных, которые не дали осложнений во время лечения. Такие выводы мало достоверны. К тому же часть больных, не обнаруживших никаких особенностей как в личности и семейном анамнезе, так и при обследовании их перед началом лечения, не злоупотребляющих алкоголем и другими наркотиками, тем не менее оказались невьшосливыми к циклосерину. То же самое относится и к психотравматизирующим факторам: неблагоприятной семейной обстановки, материальным трудностям, реакции больных на заболевание туберкулезом, которое само может явиться психической травмой. Таким образом, роль особенностей личности до настоящего времени остается не выясненной, хотя общее положение о роли индивидуальной чувствительности не вызывает сомнений. Об этом говорят, в частности, наблюдения, когда реакция психически здоровых людей на прием циклосерина была более интенсивной, чем реакция больных эпилепсией, различия в характере психических изменений у больных с различным складом характера — преобладание тревоги и страха у лиц астенического склада и редкость ее у стеничных людей (впрочем, не все авторы наблюдали связь между особенностями личности и характером психических изменений). Следует подчеркнуть, что как видно из приведенного выше наблюдения над здоровыми людьми и больными эпилепсией, наличие нервного или психического заболевания не обязательно делает больных более чувствительными к действию циклосерина, возможен и обратный эффект. Напомним, например, хорошо известный факт снижения реактивности на различные вредности у больных шизофренией. Можно предположить, что оба ряда факторов — доза циклосерина и чувствительность к нему — приводят к психическим нарушениям при определенном их соотношении — что у больных с повышенной чувствительностью изменения психики могут развиваться и после кратковременного приема небольших доз и наоборот. Однако нам не удалось найти работ, в которых проводилось бы такое сопоставление. Часть больных переносит большие дозы циклосерина в течение длительного времени без каких бы то ни было осложнений, однако вполне вероятно, что превышение терапевтических доз могло бы вызвать психозы у этих больных. Вопрос о механизме возникновения циклосериновых пси-

185-

хозов остается до настоящего времени невыясненным. Большинство авторов склоняется к предположению о непосредственном токсическом действии циклосерина на центральную нервную систему, ссылаясь на большую частоту осложнений при применении более высоких доз шшюсерина. Высказывалось предположение о роли аллергии, в пользу которой говорит то, что в большинстве случаев нарушения психики появляются не ранее, чем на 10—12-й день лечения. Обе эти гипотезы не доказаны.

Не доказано и предположение, что циклосерин вызывает массовое разрушение Коховских палочек, что ведет к высвобождению большого количества токсинов. Против этой гипотезы говорит то, что циклосерин вызывает нервно-психические нарушения с такой же частотой у больных, не страдающих туберкулезом. Лечение психических нарушений, вызываемых циклосерином, симптоматическое. Для предотвращения судорожных припадков циклосерин с начала лечения комбинируют с дачей противосудорожных средств. Такой метод препятствует возникновению припадков, но неэффективен в отношении других типов психических нарушений. Припадки удается предотвратить и сочетанием циклеерина с приложенном (витамин В6). Те же средства назначают и при уже развившихся судорожных припадках. Если припадки успешно прекращены, возможно продолжение лечения циклосерином в комбинации с противосудорожными средствами.

При состояниях возбуждения назначают нейрорептические средства, обычно производные фенотиазина. И в этих случаях можно в дальнейшем продолжать лечение, сочетая циклосерин в комбинации с противосудорожными средствами.

При состояниях возбуждения назначают нейрорептические средства, обычно производные фенотиазина. И в этих случаях можно в дальнейшем продолжать лечение, сочетая циклосерин с нейрорептиками.

Несмотря на то, что значение характерологических нарушений, хронического алкоголизма и перенесенных в прошлом психозов до настоящего времени не доказано, рекомендуется воздерживаться от назначения циклосерина этим категориям больных.

При возникновении психозов следует сразу же прервать лечение, в большинстве случаев этого достаточно для купирования психических нарушений. При затяжных психозах назначают обычное лечение: седативные и нейрорептические препараты.

Попытки лечения психических заболеваний циклосерином — немногочисленны, не дали положительных результатов и вряд

186

ли оправданы, так как у психически больных, страдающих туберкулезом, назначение циклосерина нередко ухудшает психическое состояние.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бейлин И. Б. — Клиническая медицина, 1958, № 12, стр. 21.
2. Смольникова Н. М., Кивман Г. Я. — Фармакологический токсикологический журнал, 1961, т. 24, стр. 592.
3. Andoye H. — Presse med., 1957, v. 66, p. 1765.
4. Benoit G. — Ann. med. psychol., 1959, v. 11, p. 343.
5. Bernon A., Goyer R., Marecaux L., Tricoire J., Besnard C. — Rev. Tbc, 1957, v. 21, p. 1171.
6. Blanc M., Loiseau P., Meriaux J., Michelet X. — Encephale, 1957, v. 46, p. 46.
7. Breton A., Tacquet A., Gaudier, Beaussart M. — Arch. franc. pediat., 1956, v. 13, p. 1004.
8. Colombi G., Casati G., Cazzaniga G. — Giorn. ital. tuberc, 1957, p. 11, p. 379.
9. Constantinescu G., Cristea M., Vrabie E. — Neurol. Psychiat., 1960, v. 13, p. 607.
10. Crane G. — Amer. J. Psychiat., 1959, v. 115, p. 1025. II. Crane G. — Zbl. Neur., 1962, v. 166, p. 143.
12. De Bernart E., Floris V., Nannarelli V. — Osped. Psychiat., 1957, v. 25, p. 440.
13. Dumon G. — Presse med., 1957, v. 66, p. 1765.
14. Dumon G., Taranger J., Garbiel M. — Revue de la Tuberculose 1957, v. 21, p. 1225.
15. Epstein I., Nair K., Boyd L. — Antibiotic medicine, 1955, v. 1, p. 80.
16. Guyotat J., Routier S. — Sem. Hop., 1957, № 24, p. 543.
17. Jolivet — Neuvillie G., Dreyfus-Brisac C. — Rev. Neurol., 1957, v. 96, p. 565.
18. Kendip L., Charen S., Lepine L.-C. — Amer. Rev. Tbc, 1956, v. 73, p. 438.
19. Kirschner J. — Antibiotics Annual, 1957—1958, p. 627.
- Ж. Levi-Valensi A., Porot M., Leonardon P., Dalet R., et coll. — Ann. Med. psychol., 1957, v. 2, p. 899.
21. Levi-Valensi A., Porot M., Leonardon P. et coll. — Presse med., 1958, v. 66, p. 849.
22. Lewis W., Calden G., Thurston J. coll. — Dis. Chest., 1957, v. 32, p. 172.
23. Martin-Lalande J., Lo J., Yalcin M. — Le Poumon et le Coeur, 1957, v. 13, p. 339.
24. Meyer L., Reyss-Brion, Durand M. — Presse med., 1957, v. 66, p. 1766.
25. Modonesi C. — Neuropsychiatria, 1958, v. 14, p. 323.
26. Naquet R., Resende J., Bronillet F., coll. — Ann. med. psychol., 1958, v. 116, p. 462.
27. Nayras P., Beaussart M., Gaudier B. et coll. — Rev. Neurol., 1957, v. 96, p. 563.
28. Pilot study on cycloserine — Amer. Rev. tbc, 1956, v. 74, p. 196.
29. Poulet J., Gubler J. — Rev. de la Tuberc, 1957, v. 21, p. 1181.
30. Ravina A. — Presse Med., 1955, v. 63, p. 532.
31. Ravina A. — Presse Med., 1955, v. 63, p. 862.
32. Ravina A., Pestel M. — Presse Med., 1956, v. 64, p. 1241.

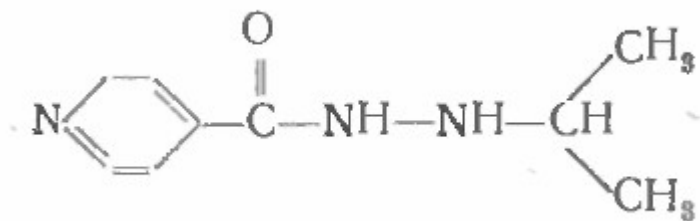
33. R a v i n a A., P e s t e l M. — Presse Med., 1955, v. 63, p. 1637.
34. Simonin P., de Ren G., Orilliat J.-P. — Rev. medicale (Nancy* 1957, v. 82, p. 631.
35. Storey P., D u v a l l R., McLean R. — Antibiot. Med. Clin. Ther., 1956, v. 3, p. 258.
36. Tardieu P., Ronillard M., Labeguerie M. et coll. — Rev. Tuberc, 1957, v. 21, p. 1249.
37. T r i l l a t E., M i g n e u S.-Cl., R i c h e t L. — Ann. med. psychol., 1959, v. 117, p. 374.
38. V a l l a d e L., Hugoneng H., Jude J.-P. — Presse med., 1959, v. 67, p. 138.
39. V a l l a d e L., V o i s i n R., Hugoneng H., Jude J.-P. et coll. — Ann. med. psychol., 1957, v. 115, p. 343.
40. Veran P., Meigneteau Ch., Trichereau R. et coll. — Rev. Tuberc, 1957, v. 21, p. 1161.
41. Veran P., Moigneteau Ch., Tricherau R. et coll. — Presse Med., 1958, v. 66, p. 393.
42. W a r n e r y M. — Presse med., 1957, v. 66, p. 1766.
43. W a r n e r y M., B r i n , coll. — Rev. Tuberc, 1957, v. 21, p. 1244.
44. W e i l l G., A c c a r d R. — Rev. Tuberc, 1958, v. 22, p. 266.
45. Z i t o M., M o n a c o P. — Acta Neurol., 1960, v. 15, p. 585.
46. Zito M., Monaco P. — Acta Neurol., 1960, v. 15, p. 618.

h

Глава 11

ИПРОНИАЗИД (ИПРАЗИД) И ДРУГИЕ ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

Ипрониазид (ипразид, марсилид) — синтетический препарат, близкий по строению к изониазиду, представляет собой изоникотинил-изопропилгидразид. Его химическая формула:



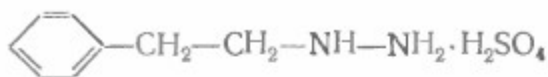
Препарат был предложен для лечения туберкулеза в 1952 г. и вскоре же появились описания вызываемых им психических нарушений. Ввиду значительно большей, — по сравнению с изониазидом, — токсичности ипрониазид вскоре почти совершенно перестал применяться для лечения туберкулеза, однако его способность изменять психическое состояние больных привела к попыткам лечения ипрониазидом психических заболеваний, в первую очередь, депрессивных состояний.

Ипрониазид, в отличие от изэниазида, блокирует моноами-ноксидазу и таким образом увеличивает содержание в организме, в частности, в головном мозгу, моноаминов, — катехо-лам-инов и серотонина.

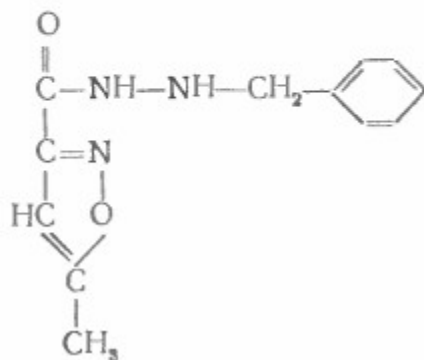
Ряд веществ, отличающихся от ипрониазида по химическому строению, но также тормозящих моноаминоксидазу, оказался сходным с ипрэниазидом как по характеру вызываемых ими нарушений психики, так и по действию на психически больных. Поэтому мы приводим общее описание психических нарушений и терапевтического применения этой группы лекарств, известных под общим названием ингибиторов моно-аминоксидазы (МАО).

Количество этих препаратов весьма велико и продолжает

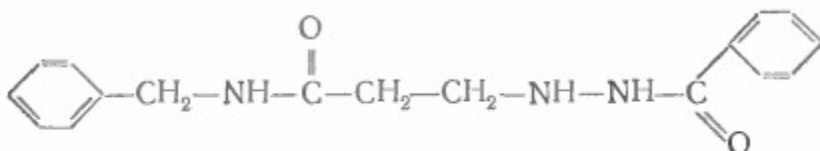
возрастать В настоящее время за рубежом наибольшее распространение получили, помимо илрониазида фенелзин (нар-дил), изокарбоксазид (марплан), ниамид (ниаламид), а в; последние годы также серинизопропил-гидразин.



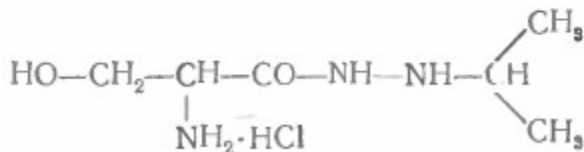
фенелзин (нардил)



изокарбоксазид (марплан)



ниамид (ниаламид)



d, l-серинизопропилгидразин

Острое отравление ингибиторами МАО наблюдается сравнительно редко — либо как следствие случайной передозировки, либо как результат попытки к самоубийству- Такие попытки могут совершать депрессивные больные, которым лечение ингибиторами МАО назначено амбулаторно, — обычно при этом речь идет о больных, которым удалось скрыть от врача мысли о самоубийстве.

При остром отравлении большими дозами ингибиторов МАО вслед за общей слабостью, головокружениями, атаксией* смазанной речью, клоническими подергиваниями мышц разви-

ваются коматозные состояния или судорожные припадки (типа генерализованных эпилептиформных припадков) с последующей кэмой. По выходе из комы может некоторое время сохраняться состояние оглушения. В некоторых случаях кома не наступает и начальные симптомы отравления сменяются делириозным синдромом.

Так больная, описанная Бенбоу и Сьюпером, после однократного приема 40 таблеток нардила (600 мг\ в 2 предыдущих дня эта больная принимала терапевтические дозы нардила, назначенные ей врачом, — 45 и 60 яг в день) развилась атаксия, бессвязность речи, больная производила впечатление пьяной. Затем появились быстро нараставшие дезориентировка во времени и в окружающем, двигательное 'возбуждение с несколько повышенным настроением, галлюцинации зрения и слуха, отрывочные бредовые идеи. При обследовании отмечены повышение артериального давления с 120/70 до 170/120, тахикардия, учащение дыхания, повышение температуры, расширение зрачков, сухожильная гштеррефлексия, подергивания отдельных мышц. Психоз длился 5 дней и закончился выздоровлением.

Отметим, что эта больная страдала шизофренией, по поводу которой 8 раз стационарировалась в психиатрические больницы. Несмотря на это картина делирия у нее не отличалась от делирия, возникающего у психически здоровых лиц. Подобные* примеры мы приводили и в разделах, посвященных отравлениям другими лекарствами.

В некоторых случаях, несмотря на прием больших доз ингибиторов МАО, помрачение сознания не наступает, но почти сразу — приступообразно — депрессия, приведшая к суицидальной попытке, исчезает, сменяясь эйфорией. Психические нарушения при острых отравлениях ингиби* торами МАО непродолжительны, обычно уже в течение нескольких дней заканчиваются полным выздоровлением.

Значительно чаще, чем при острых отравлениях, наблюдаются психические нарушения у больных, принимающих лечебные дозы ингибиторов МАО.

(Разумеется, это объясняется лишь редкостью острых отравлений, а не большей опасностью лечения терапевтическими дозами)- Частота таких нарушений оценивается по разному, от 3% до 20% и более к числу лечащихся больных (преимущественно туберкулезом), что зависит, по-видимому, как от контингента больных, так и от того, какие изменения психики принимаются во внимание различными авторами.

У соматически больных, получающих ипрониазид (остальные ингибиторы МАО применяются преимущественно при психических заболеваниях), нередко появляется повышенное на-

19k

строение, чувство благополучия, не связанное с улучшением их состояния, часто сочетающееся с чрезмерной возбудимостью и раздражительностью. Больные становятся подвижными, шумливыми, повышено деятельными, не испытывая при этом чувства усталости, усиливаются влечения, прежде всего, половое и пищевое, ослабляется чувство самоконтроля. Это может вести к конфликтам с окружающими вплоть до агрессивных действий, импульсивности. Расстраивается сон. Нарастание веса обусловлено повышением аппетита и, как и повышенное настроение, не свидетельствует об улучшении соматического состояния больных.

Эйфоризирующее действие ипрониазида подтверждено и экспериментами на здоровых испытуемых, большинство которых отмечало появление эйфории после однократного или кратковременного приема ипрониазида.

Иногда развивается типичное гипоманиакальное или маниакальное состояние с эйфорией, речевым и двигательным возбуждением, облегчением течения мыслей, переоценкой собственных сил и возможностей, неутомимостью, отсутствием потребности во сне, расторможением влечений. Неврологически обычно отмечают повышение сухожильных и периостальных рефлексов, миоклонии, залоры, иногда тремор, непроизвольные мышечные подергивания, задержка мочи, затруднение оргазма, однако эти симптомы симпатотонии обычно сопровождаются не подъемом, а снижением артериального давления. Эйфория и усиление активности могут у части больных чередоваться с подавленным настроением, апатией, вялостью. У некоторых больных эйфория отсутствует, они подавлены, вялы, малоподвижны, много спят, жалуются на слабость, высказывают ряд ипохондрических жалоб. В этих случаях картина сходна с депрессивными состояниями различного генеза, особенно если к подавленному настроению и заторможенности присоединяются бредовые идеи самообвинения и отношения.

Таким образом, ипрониазид и другие ингибиторы МАО могут вызывать как маниакальный, так и (реже) депрессивный синдром, а также их чередование. Могут наблюдаться — хотя значительно реже, чем эмоциональные синдромы, — также синдромы расстройства сознания (типа делирия), острые параноиды, протекающие на фоне ясного сознания, появление слуховых и зрительных галлюцинаций и, наконец, — судорожные эпилептиформные припадки, которым иногда предшествует аура. Судорожные припадки могут следовать за маниакальным или депрессивным состоянием.

У некоторых больных во время лечения ингибиторами МАО развивается картина, сходная с Корсаковским синдромом. Они

становятся забывчивыми, — не могут вспомнить, приняли ли они лекарство, уплатили ли за сделанную в магазине покупку и т. п. Появляется амнезия на недавно прошедшие события при сохранной памяти на прошлое. После отмены лечения эти изменения обычно сглаживаются и память больных восстанавливается.

Развитию психических нарушений обычно предшествуют или сопутствуют общие симптомы токсикоза: кожные сыпи, зуд, отеки ног, головокружения, гипотензия, однако те же симптомы могут развиваться и у больных, не обнаруживающих во время лечения никаких изменений психики.

Психические нарушения, вызываемые ингибиторами МАО, обычно кратковременны и быстро исчезают после прекращения лечения. Однако возможны и затяжные психозы. Так из 6 больных, находившихся под наблюдением О'Коннора и сотр. только 4 выздоровели от психоза. Крэйн наблюдал больного, у которого после назначения ипрониазида развилось затяжное маниакальное состояние. Спустя 2 года больной все еще оставался в психиатрической больнице. По-видимому, несвоевременная отмена лечения способствует затяжному течению психоза, однако, сведения, имеющиеся в литературе, скудны и не позволяют утверждать это с такой же определенностью, как, например, в отношении психозов, вызванных изониазидом.

Разумеется, у части этих больных трудно исключить возможность провокации психического заболевания иной этиологии под влиянием лечения или даже простое совпадение начала психоза с лечением ингибиторами МАО. Чаще всего возникает предположение, что у депрессивных больных речь идет не об изменениях психики, вызванных лекарством, а о спровоцированной лечением смене депрессивной фазы маниакальной, — особенно если маниакальное состояние длится недели и месяцы после отмены лечения. Отвергнуть такое предположение трудно, но в ряде случаев еще труднее отбросить роль лекарств, как, например, когда у «больных с депрессией, продолжающейся месяцы и даже годы, она исчезает уже с первых дней лечения, уступая место маниакальному синдрому.

Возобновление приёма ипрониазида после исчезновения психических нарушений может не вызвать осложнений, но иногда возобновление лечения ведет и к повторному психозу, «который на этот раз может принимать затяжной характер.

Привыкание к ипрониазиду и другим ингибиторам МАО и развитие токсикомании не описаны, однако на возможность привыкания указывают те случаи, когда больные самовольно, без указания врача повышают дозировку препарата, стремясь вызвать у себя эйфорию, а также развитие абстиненции после прекращения лечения. Если лечение было кратковременным,

абстиненция «не развивается, но если лечение продолжается несколько месяцев, его отмена нередко ведет к абстиненции. Так, Зелшшф, Робитцек и Орнштайн наблюдали абстинентный синдром в виде головных болей, бессонницы, головокружений, сонливости, раздражительности, подавленного настроения, кошмарных сновидений, иногда поносов, зуда, общей слабости у 39 из 56 больных, получавших ипрониазид в течение 16—44 недель. Явления абстиненции обычно появляются через 24—48 час. после отмены ипрониазида и постепенно исчезают в течение 4—6 недель. При более постепенном снижении дозировок абстинентный синдром полностью не исчезает, но появляется позже и менее выражен.

Как и при ряде других лекарственных психозов не удалось установить прямой зависимости между дозировкой, продолжительностью лечения, влиянием на основное заболевание, по поводу которого было назначено лечение, его давностью и тяжестью, полом и возрастом больных, с одной стороны, и возникновением психических нарушений — с другой. Некоторое значение имеют особенности преморбидной личности — эмоциональная неустойчивость, психопатические черты характера, перенесенные в прошлом психические заболевания, а также наследственная отягощенность, однако все эти условия вовсе не обязательны. Следует отметить, что и характер психических нарушений не может быть объяснен, исходя из особенностей личности, — так, состояние близкое к маниакальным, с конфликтностью, агрессивностью и т. п. может развиваться во время лечения ингибиторами моноаминоксидазы и у лиц, до заболевания отличавшихся пассивностью, нерешительностью, астеничностью.

В механизме действия ингибиторов МАО основное значение, как явствует уже из самого названия этой группы лекарств, придают их способности блокировать фермент моно-аминоксидазу, что, в свою очередь, ведет к нарушениям обмена моноаминов в головном мозгу. Так как в настоящее время обмену моноаминов в ЦНС и его роли в возникновении ряда психических заболеваний придается большое значение, мы не рассматриваем этот вопрос в настоящей главе, а выделяем его в специальный раздел.

Лечение в большинстве случаев сводится к отмене препарата, вызвавшего психические нарушения. При выраженных состояниях возбуждения назначают нейролептические средства, главным образом, производные фенотиазина (отечественные препараты — аминазин, пропазин, стелазин), при повторных судорожных припадках — противосудорожные средства, при состояниях комы — общеукрепляющие, сердечные. Применение в этих случаях стимуляторов нервной системы про-

тивопоказано, т. к. они по механизму действия близки к ипро-ниазиду и другим ингибиторам МАО и могут усилить их токсическое действие. Если токсичность ипро-ниазида и, в частности, частота психических нарушений при его применении привели к тому, что он почти совершенно перестал применяться при лечении туберкулеза, то с другой стороны, его эйфоризирующее действие послужило основанием для применения ипро-ниазида для лечения психических заболеваний, прежде всего, депрессивных синдромов. Остальные ингибиторы МАО испытывались уже непосредственно как антидепрессив'ные средства.

Количество как экспериментальных, так и — особенно — клинических работ, посвященных применению ингибиторов МАО при психических заболеваниях, чрезвычайно велико, оно уже в настоящее время превышает тысячу и продолжает увеличиваться из месяца в месяц.

О том, насколько Широко стали применяться эти препараты свидетельствует, например, то, что только в США к 1958 году насчитывалось около 400 тысяч больных, которым было проведено лечение одним лишь ипро-ниазидом.

Однако по ряду важных вопросов — о показаниях к их применению, эффективности, рекомендуемых дозах и сроках лечения нет полного единства мнений. Во многих работах объединены вместе результаты лечения депрессивных синдромов различного .происхождения — депрессивные фазы маниакально-депрессивного психоза, инволюционные депрессии, реактивные депрессии, депрессивные синдромы при органических заболеваниях ЦНС, при шизофрении и т. д. С другой стороны до ■настоящего времени нет единой, общепризнанной классификации депрессий и различные исследователи подразделяют депрессивные синдромы каждый по своему. Так, наряду с депрессивной фазой циркулярного (маниакально-депрессивного) психоза зарубежные авторы нередко выделяют эндогенные депрессии, периодические эндогенные депрессии, которые в отечественной психиатрии не рассматриваются как отдельные виды депрессий, а обычно, в соответствии со взглядами Э. Кре-пелина, относят к маниакально-депрессивному психозу. Многие авторы подразделяют больных не по характеру заболеваний, а по клиническим особенностям депрессивного синдрома: так, широко распространено деление депрессий на психотические и непсихотические, в зависимости от их тяжести, выделение депрессий с навязчивостями; ипохондрических депрессий и т. д. К тому же оценка эффективности лечения часто субъективна. Если понятия о практическом выздоровлении или полной ремиссии понятны и не вызывают сомнений (хотя и здесь субъективная оценка исследователя играет известную

роль), то понятия значительного, умеренного и частичного улучшения, «хорошего» эффекта и т. п. страдают неопределенностью и различны у разных авторов. Так, иногда в группу - улучшений относят больных, которые после окончания лечения не могут быть даже переведены в спокойные отделения, или больных, у которых заторможенность сменилась раздражительностью, агрессивностью, усилением галлюцинаций. Между тем, в ряде работ приводится только общее количество или процент больных, давших в результате лечения улучшения разной степени или просто «положительный эффект».

Хорошо известная частота спонтанных, наступающих вне зависимости от лечения, улучшений и выздоровлений у депрессивных больных также затрудняет оценку эффективности лечения. Если кратковременное лечение не дало положительных результатов, то возникает предположение, что лечение прервано преждевременно, если же улучшение наступило после продолжительного курса лечения, то трудно доказать, что речь «е идет о спонтанном выздоровлении».

Несмотря на все эти оговорки, положительный эффект ипрониазида при депрессивных синдромах, почти никем в настоящее время не оспаривается. Этот эффект особенно убедителен у больных, у которых депрессия тянется годами, не обнаруживая заметных колебаний, а после начала лечения уже в первые недели состояние начинает улучшаться.

Обычно в первую очередь уменьшается двигательная и речевая заторможенность, — оживляется мимика, больные более свободно двигаются, им легче говорить, затем больные становятся активнее, им легче принять решение и осуществить его, улучшается внимание, наконец, в последнюю очередь, улучшается настроение больных. Поэтому ипрониазид (как и другие ингибиторы МАО) относят к группе «психоэнергизаторов» в отличие от другой группы антидепрессивных препаратов, основным представителем которой является тофранил (имипрамин, отечественный имизин), прежде всего улучшающий настроение («тимолептические средства»). Вместе с тем ипрониазид — хотя и менее постоянно — может оказывать и успокаивающее действие, устраняя тревогу, беспокойство, страх. С психологической точки зрения этот эффект объясняют тем, что больные, ощущая большую энергию, легче преодолевают трудности, прежде вызывавшие у них страх и тревогу. Описанную динамику (сначала улучшение моторики, волевой активности и затем — настроения) удастся проследить не у всех больных. У части из них состояние улучшается очень быстро — скачкообразно: в течение одного дня или даже — редко — нескольких часов исчезают все симптомы депрессии*

У некоторых больных оживлению психомоторики предшествует период успокоения, некоторой расслабленности, сходный с эффектом, наблюдаемым при лечении нейролептиками, но отличающийся непродолжительностью. Улучшение наступает далеко не у всех депрессивных больных. Цифры, приводимые различными авторами, колеблются в довольно широких пределах. Если некоторые исследователи отмечали улучшение у 80—90% всех лечившихся больных, то другие вообще не наблюдали сколько-нибудь значительного эффекта от применения ипрониазида. Так, например, Рис и Бенейм не нашли статистически достоверной разницы между больными, лечившимися ипрониазидом, и больными, получавшими плацебо. Сходные результаты получили Каммен и сотр., которые пришли к выводу, что хотя лечения ипрониазидом «дает кое-что, но это кое-что не слишком значительно». Все же большинство авторов приводит сходные цифры — порядка 60—70% (всех улучшений). Различна и отмечаемая разными авторами частота практических выздоровлений, которая колеблется от 5—10% до 60—70%.

Такие различия, очевидно, зависят от неоднородности больных, объединяемых по признаку преобладания депрессивного синдрома, от различий в тяжести и картине депрессии.

Сколько-нибудь отчетливой зависимости между эффективностью лечения эндогенной и экзогенной (реактивной, в том числе депрессивных реакций у невротических и психопатических личностей) депрессии установить не удалось. Правда, отдельные исследователи получали лучший результат то при эндогенной депрессии, то при экзогенной, однако в целом результаты лечения той и другой не обнаруживают заметной разницы. При депрессиях старческого возраста, депрессивных синдромах при органических заболеваниях ЦНС и хронически текущих соматических заболеваниях эффективность ипрониазида незначительна, хотя у части больных удается добиться значительного улучшения.

Тяжесть депрессии играет известную роль, — результаты лечения обычно лучше при более мягко протекающих, «амбулаторных» (т. е. не требующих обязательного стационарирования) депрессиях, при которых получены наиболее высокие цифры выздоровлений и значительных улучшений. Выдвигается даже мнение, что только при такой «мягкой» депрессии целесообразно назначение ипрониазида. Однако этому противоречит клинический опыт, показывающий, что значительная часть больных с тяжелыми депрессивными состояниями также поправляется — полностью или частично — под влиянием лечения.

Давность заболевания не играет существенной роли — эф-

I

эффект лечения одинаков и у больных с давностью заболевания, исчисляемой неделями или месяцами, и у больных, у которых депрессия протекает хронически, на протяжении нескольких лет.

Большое значение имеют клинические особенности депрессивного синдрома. При депрессиях с преобладанием речевой и двигательной заторможенности, вялости, пассивности, лечение ипрониазидом дает наилучший результат.

Напротив, при преобладании тревоги, страхов, двигательного беспокойства назначение ипрониазида нередко усиливает возбуждение и ухудшает состояние больных (хотя иногда — как отмечалось выше — страх и тревога исчезают под влиянием шпрониази-да).

Уэст и Дэлли считают, что атипичная депрессия с тревогой, фобиями, бурной, напоминающей истерическую, реакцией на самые незначительные неприятности, — со слезами, дрожанием всего тела и т. п. дает наилучшие результаты при лечении ипрониазидом. Больные, несмотря на сходство с истеричными, ни до начала заболевания, ни после выздоровления не обнаруживают истерических черт характера. Эти данные, сколько нам известно, никем не опровергнуты, но и не подтверждены.

Хорошие результаты наблюдались и при так называемой ангедонической депрессии, при которой больные не столько испытывают чувство тоски, сколько жалуются на то, что ничто не доставляет им радости, на неспособность испытывать удовольствие. Правомерность выделения такой формы депрессии многими оспаривается, но не подлежит сомнению, что у ряда больных с депрессией на первом плане в картине заболевания стоит ангедония (неспособность испытывать приятные чувства, в сущности, мало чем отличающаяся от хорошо известной «болезненной бесчувственности» депрессивных больных).

При наличии бредовых идей самообвинения и отношения, а также галлюцинаций, а особенно ипохондрического и нигилистического бреда эффективность лечения ипрониазидом не велика, хотя эти синдромы не являются противопоказанием к назначению лечения. Если в картине депрессии на первый план выступают различные соматические жалобы, но нет бредовой их трактовки, то лечение ипрониазидом дает хороший эффект. Влияние ипрониазида на депрессии с навязчивыми состояниями, в том числе и на невроз навязчивых состояний, непостоянно. Иногда навязчивости под влиянием лечения слабеют и даже исчезают, но этот эффект наблюдается далеко не всегда и прогноз в подобных случаях всегда сомнителен.

Некоторое влияние оказывает ипрониазид и на больных шизофренией. Под влиянием лечения часть из них становится живее, общительнее, активнее, иногда упорядочивается поведение; настроение, если оно было подавленным, улучшается. Хотя и редко, но мэйгг наступать расторможение у больных, находящихся в состоянии кататонического ступора. Вместе с тем, на галлюцинации, нарушения мышления, в том числе, бредовые идеи, негативизм лечение обычно не оказывает положительного действия. Напротив, нередко эти нарушения усиливаются или становятся более заметными благодаря большей активности больных. Может изменять содержание и характер бредовых идей, например, смена ипохондрического бреда и бреда самообвинения, бредовыми идеями отношения и «преследования. Естественно, что у тех больных, у которых апатия, абулия или депрессивный синдром являются основными проявлениями или полностью исчерпывают собой картину заболевания, лечение ипрониазидом может привести к значительному улучшению. Напротив, у большинства больных, у которых эмоционально-волевые нарушения составляют только часть болезненных симптомов, улучшение носит частичный характер, нередко речь идет не об улучшении, а о трансформации клинической картины. Если увеличение активности больных сочетается с агрессивностью, конфликтностью, обострением болезненных переживаний (галлюцинаций, бредовых идей), то такая трансформация с практической точки зрения, равносильна ухудшению. Таким образом, небольшой процент улучшений, их нестойкость, возможность обострений весьма ограничивают применение ипрониазида при шизофрении. Все же у части больных с апато-абулическим синдромом, не давших улучшения после лечения инсулиношоковой, электросудорожной терапией, нейролептическими средствами, наступает улучшение после назначения ипрониазида. Мнения о влиянии ипрониазида на больных эпилепсией противоречивы. Некоторые авторы считают, что наличие судорожных припадков является противопоказанием к назначению ипрониазида, другие, напротив, отмечают урежение больших и малых судорожных припадков, а также смягчение характерологических нарушений у больных эпилепсией, получающих ипрониазид. При этом ипрониазид не только потенцирует действие барбитуратов, но и сам оказывает противосудорожное действие. Напомним, что в то же время передозировка ипрониазида может вызвать судорожные припадки.

Ипрониазид (и другие ингибиторы МАО) можно применять и при апато-абулическом синдроме у олигофренов и других органических поражениях ЦНС.

Эффект ипрониазида обычно сохраняется только на время

его применения, отмена лечения ведет в большинстве случаев к возобновлению психических нарушений — депрессии, апатии — учащению судорожных припадков. Эти наблюдения с одной стороны показывают, что речь идет действительно о влиянии ипрониазида на психическое состояние больных, а не о случайном совпадении улучшения с периодом приема ипрониазида или о психотерапевтическом его действии (замена ипрониазида плацебо не предотвращает рецидива болезненных симптомов). С другой стороны, эти данные свидетельствуют, что ипрониазид, устраняя или смягчая клинические проявления болезни, может быть, компенсируя лежащие в их основе обменные нарушения, не устраняет причину заболевания, т.е. следовательно, лечение ипрониазидом может рассматриваться как симптоматическая или заместительная терапия.

Симптоматический характер действия ипрониазида обнаруживается еще более отчетливо у больных грудной жабой, у которых ипрониазид и другие ингибиторы МАО нередко снимают болевой синдром, но не только не уменьшают частоты наиболее серьезного осложнения — инфаркта миокарда, но, возможно, даже несколько ее увеличивают, так как больные, избавленные от болей и настроенные оптимистично (может быть благодаря и эйфоризирующему действию ипрониазида) не соблюдают необходимых мер предосторожности.

У тех больных с депрессиями, у которых наступает выздоровление, — улучшение сохраняется и после отмены ипрониазида или замены его плацебо, — речь, по-видимому, идет о спонтанном улучшении, которым в большинстве случаев заканчивается как циркулярная, так и реактивная депрессия. При хронической депрессии лечение должно быть длительным, а быть может, и постоянным — подобно лечению инсулином больных диабетом. Разумеется, это не умаляет ценности ипрониазида, ибо устранение клинических проявлений заболевания — тоскливого настроения, речевой и двигательной заторможенности облегчает состояние больных, дает им возможность находиться вне стен лечебных учреждений, найти свое место в жизни, хотя такие больные и продолжают находиться под наблюдением диспансеров. До тех пор, пока не создано этиопатогенетическое лечение, что вряд ли возможно, пока не выяснены причины психических заболеваний, — в частности, маниакально-депрессивного психоза, ипрониазид может занять свое место в ряду фармакологических средств, применяемых для лечения психических заболеваний, которые в большинстве также являются симптоматическими средствами.

В отношении доз ипрониазида и сроков его применения, так же не существует полной ясности. Обычно ипрониазид назначают внутрь по 75—150 мг в день, но доза эта может быть

увеличена в 2 и более раза. Часть авторов считает, что значительное увеличение суточных доз нецелесообразно, и что если 150—200 мг в день ипрониазида не дает эффекта, то дальнейшее наращивание дозы также оказывается безрезультатным. Однако высказывается и другое мнение, согласно которому 150 мг следует считать минимальной суточной дозой и увеличивать ее при отсутствии эффекта.

Разноречивы и мнения по вопросу о том, когда следует считать, что лечение ипрониазидом не дало эффекта и что его следует прекратить. Обычно улучшение в состоянии больных начинается через 7—14 дней после начала лечения (выше упоминалось, что улучшение может быть скачкообразным, но этот «скачок» чаще наступает не в первые дни лечения, а спустя 1—2 недели), но может обнаруживаться и в более поздние сроки. Большинство исследователей рекомендует прекращать лечение (если состояние больных уже изменилось) через 1—2 месяца. Однако некоторые авторы, как например, Лумер и сотр. считают, что при хронически текущей депрессии минимальная продолжительность лечения — 3 месяца. Если состояние больных улучшается, то переходят на поддерживающие дозы (в среднем 25—50 мг в день, но величина поддерживающей дозы определяется индивидуально — для каждого больного). Не установлены критерии, позволяющие решить, когда можно полностью отменить лечение, не опасаясь рецидива. Этот вопрос решается эмпирически.

Лечение ипрониазидом, если эффект его недостаточен, можно сочетать с электросудорожной терапией, улучшение в этих случаях наступает после меньшего числа электрошоков, — обстоятельство немаловажное, учитывая опасность электросудорожной терапии, .впрочем, по нашему мнению, несколько преувеличиваемую некоторыми отечественными психиатрами. При сочетании ипрониазида с резерпином ил-и хлорпрома-зином (аминазином) у некоторых больных стимулирующее действие ипрониазида становится более отчетливым, но в целом, ни эффективность лечения, (ни частота осложнений существенно не изменяются.

Ипрониазид нередко вызывает побочные симптомы. Прежде чем перечислять их, следует заметить, что понятие это весьма относительно. К побочным симптомам относят те изменения, вызвать которые не является целью лечения, но цели эти могут быть различны. Одни и те же симптомы, например, эйфория и гиперактивность, вызываемые ипрониазидом, являются побочными симптомами у больных туберкулезом, но при депрессиях их отсутствие расценивается как показатель безрезультатности лечения.

Гипотензивное действие резерпина — основание для его назначения больным гиперто-

нической болезнью и осложнение — при лечении больных шизофренией и т. п. Схематически можно, нам кажется, выделить 3 группы «побочных симптомов». 1) Симптомы, на вызывание которых было рассчитано лечение, но чрезмерно интенсивные, — к ним относятся маниакальные состояния и картины двигательного возбуждения у депрессивных больных, лечущихся ингибиторами МАО. 2) Симптомы, хотя и нежелательные с точки зрения клинициста, но являющиеся проявлением того же механизма действия лекарства, в силу которого он вызывает желательные изменения, — сюда относятся симптомы симпатотонии, как тахикардия, сухость во рту, запоры и т. »п. три назначения стимуляторов ЦНС или тех же, близких к стимуляторам по механизму действия, ингибиторов МАО, симптомы парасимпатотонии «при лечении резерпином. По-видимому, к этой же группе относятся и паркинсонизм (или паркинсоноподобный синдром), развивающийся при лечении нейролептиками. Правда, многие ученые и клиницисты считают, что устранение паркинсонизма не влияет на эффективность лечения, но все же чем активнее нейролептическое средство, тем чаще и легче вызывает оно явления паркинсонизма, как это, например, показано в отношении препаратов фенотиазинового ряда. 3) Симптомы, которые не связаны непосредственно с тем механизмом, в силу которого лекарство оказывает терапевтическое действие, — например аллергические реакции, связанные с реактивностью самого больного и ряд других симптомов (в отношении части из них можно полагать, что связь их с основным механизмом действия препарата просто не выяснена).

Психические нарушения, вызываемые ипрониазидом у больных психическими заболеваниями, такие же, как и наблюдающиеся у психически здоровых лиц, получающих ипро-ниазид по поводу соматического заболевания. Они описаны в начале настоящей главы, поэтому мы ограничимся лишь несколькими замечаниями.

Во-первых, как уже упоминалось, некоторые изменения, нежелательные с точки зрения терапевта, являются желательными с точки зрения психиатра. Во-вторых у психически больных часто трудно решить, идет ли речь о психических изменениях, вызванных лекарством (в данном случае — ипрониазидом) или о выявлении симптомов, которые были затушеваны теми психическими нарушениями, которые устранены в результате лечения ипрониазидом. Так, если больные, находившиеся в состоянии кататонического ступора, по выходе из него начинают галлюцинировать или высказывать бредовые идеи, то вполне вероятно, что галлюцинации и бред не появились под влиянием лечения, а лишь

не могли быть обнаружены у этих больных, по выражению А. Эя, «заживо замурованных в гробнице своей кататонии».

В случаях усиления или обострения галлюцинаций или бредовых идей — это усиление также может быть лишь кажущимся, обусловленным увеличением активности и большей эмоциональной живостью больных.

«Трансформация» клинической картины, когда депрессивный синдром — обычно атипичный — сменяется выраженными шизофренными расстройствами мышления и поведения, также можно расценивать как следствие устранения второстепенных с точки зрения диагностики, но выступающих на первый план в картине болезни симптомов, под влиянием ипрони-азида. Поэтому ипрониазид рекомендуют применять в сомнительных случаях для уточнения диагноза.

Симптомы и синдромы, обусловленные действием ипрониазида, как например, токсические психозы с нарушением сознания, не отличаются от таких же картин, возникающих у психически здоровых, но наблюдаются у психически больных несколько реже. Интересно, что у больных шизофренией с большой давностью заболевания и картиной вялости, бездеятельности, эмоциональной тупости могут развиваться гипоманиакальные состояния, во время которых больные обнаруживают повышенную чувствительность и даже сентиментальность. Это еще раз показывает искусственность понятия «шизофренического дефекта». Само понятие «дефект» говорит о необратимом характере изменений психики и бесперспективности лечения, тогда как в действительности наблюдения, подобные приведенным выше, заставляют думать, что речь идет о затяжных, но обратимых нарушениях, которые редко и с трудом устраняются современными методами лечения. Вряд ли правильно объяснять дефекты наших знаний и способов лечения «дефектным состоянием» самих больных.

Часть побочных симптомов, возникающих во время лечения ипрониазидом, обусловлена его симпатотоническим действием. К таким симптомам относятся сухость слизистых, запоры, бессонница, усиление полового влечения, повышение аппетита, вплоть до прожорливости и нарастание веса. Хотя кривая веса при циркулярной депрессии является важным диагностическим признаком и его нарастание расценивается как указание на приближение светлого промежутка, у больных, получающих ипрониазид, прибавка в весе не коррелирует или коррелирует лишь относительно с клиническим улучшением.

Менее ясна связь между действием ипрониазида и снижением артериального давления, которое однако наблюдается с значительным постоянством и по мнению некоторых авторов

является *conditio sine qua* появления терапевтического эффекта — с устранением гипотензии вновь появляется и депрессия.

Некоторые симптомы — головные боли, головокружения, преходящие нарушения зрения — предположительно могут быть связаны с изменениями тонуса сосудов, обусловленными накоплением (в результате торможения МАО) серотонина.

Наконец, часть побочных симптомов — токсических и аллергических — не может быть объяснена, исходя из основного механизма действия ипрониазида — торможения МАО. К таким симптомам относятся невриты, тошноты, повышение чувствительности к свету, отеки нижних конечностей, дерматиты, кожные сыпи. (Впрочем, ряд исследований указывает на роль того же серотонина в механизме различных аллергических реакций. Наиболее серьезное осложнение — токсический гепатит, иногда заканчивающийся летально. Как клинически, так и патологоанатомически этот гепатит неотличим от вирусного гепатита (болезни Боткина). Этиологическая роль ипрониазида в возникновении гепатита не может считаться окончательно установленной. Леуппш, Шерер и Штудер отмечают, что тогда как гепатиты, развившиеся во время приема заведомо безвредных препаратов не связываются с лечением этими препаратами, такая связь предполагается, если гепатит развился во время приема нового лекарства. Ряд факторов заставляет предполагать, что, по крайней мере, значительная часть заболеваний желтухой во время лечения ипрониазидом является результатом простого совпадения.. Так, в США наибольшее число случаев желтухи описана в 1957—58 годах, когда в стране была эпидемия вирусного гепатита. В 1959 году, когда эта эпидемия закончилась, описания желтух стали единичными, хотя применение ипрониазида не стало меньше. С другой стороны, имеется ряд наблюдений над больными с нарушениями функции печени, которые длительно принимали ипрониазид без всякого вреда для здоровья, у части из них отмечена даже нормализация показателей ряда функциональных проб печени.

Правда, в некоторых случаях наиболее вероятна связь гепатита с токсическим действием ипрониазида, например» у больных, у которых повторные гепатиты возникают при повторном лечении ипрониазидом. Однако нельзя признать оправданной позицию тех врачей, которые во избежание риска осложнений предлагают совсем отказаться от применения ипрониазида. Весьма любопытный расчет приводит Роби: в США в 1958 году было около 20 тысяч самоубийств. Если принять, что не более 1/3 этих лиц покончила с собой в состоянии депрессии и что только 10% из них поправились бы после лечения ипрониазидом, то и в этом случае было бы

сохранено 600 человеческих жизней. Между тем, только 2 из 6000 больных, получающих ипрониазид, рискуют заболеть гепатитом, но и то 75% вероятности, что они поправятся. Частота самоубийств, совершаемых депрессивными больными, хорошо известна психиатрам всех стран и эта опасность, несомненно, во много раз превышает опасность осложнений, вызываемых лечением. Все же, ввиду возможности развития гепатита лечение ипрониазидом следует проводить под контролем, регулярно повторяя функциональные пробы печени и отменять лечение при ухудшении этих показателей, в первую очередь, изменении активности глютамино-щавелево-уксусной трансаминазы, увеличение которой предшествует появлению клинических признаков гепатита и является показанием для прерывания лечения.

Другие ингибиторы МАО — марплан (изокарбоксазид), ниамид (ниаламид), фенелзин (нардил), фенипразин (катран), парнат (трансамин) ни по своей эффективности, ни по показаниям к их применению существенно не отличаются от ипрониазида. Как и ипрониазид, они показаны при различных депрессивных состояниях. Попытки различных авторов установить какую-либо избирательность действия в зависимости от этиологии (реактивные, невротические, эндопрессии) дали противоречивые результаты. Точно так же и особенности клинической картины депрессии, являющиеся показанием к их назначению, до сих пор не установлены, отмечено только, что все ингибиторы МАО дают наилучший эффект при состояниях заторможенности, вялости, адинамии. Показания к назначению этих ингибиторов МАО при шизофрении и эпилепсии и их эффект — такие же, как показания и назначение ипрониазида, а дозы варьируют в широких пределах. Так, обычные суточные дозировки ниамида 50—150 мг, нардила —

15—90 мг, марплана 10—60 мг, но, например, некоторые авторы доводят дозу марплана до 800 мг в день. Сравнительная оценка эффективности этих препаратов не позволяет отдать предпочтение какому-либо из них, так как данные, полученные разными авторами, значительно отличаются друг от друга. Так, если по данным Инглиша на первое место по эффективности при депрессиях следует поставить марплан (91% улучшений), то по данным Холта марплан дает улучшение всего у 55% больных, значительно уступая фенелзину (80% улучшений), а по мнению Харриса фенелзин, в свою очередь, не лучше, чем плацебо.

Отметим, что фенелзин и марплан являются в 5—6 раз более сильными ингибиторами МАО (по данным полученным на животных), чем ипрониазид. Таким образом, не удалось установить постоянной корреляции между активностью бло-

кирования МАО в эксперименте и эффективностью препарата в клинике. Среди ингибиторов МАО наиболее токсичным считают ипрониазид, но меньшая токсичность остальных препаратов этой группы выражается лишь в меньшей частоте осложнений, характер же их, включая возможность гепатита, остается таким же.

Отметим применяющуюся в последние годы методику «толчков», которая заключается в том, что больному на протяжении нескольких часов дают лекарство в дозах, в несколько раз превышающих суточные. Чаще с этой целью употребляют препарат Ro 4—1038 или серинизопропилгидразин, но можно пользоваться и другими ингибиторами МАО, например, марпланом. Такие «толчки» повторяют с интервалом в 3—8 дней. Иногда этот способ лечения оказывается чрезвычайно эффективным — уже через несколько часов после приема лекарства (доза наиболее часто употребляемого для такой терапии серинизопропилгидразина 300—400 мг, при обычной суточной дозе 5—30 мг) исчезают заторможенность, подавленное настроение, мрачные мысли — больной становится активным, подвижным, жизнерадостным. К сожалению, этот эффект иногда оказывается нестойким, исчезая уже на следующий день. Пока трудно сказать, имеет ли этот метод какие-нибудь преимущества перед обычной методикой — длительного приема медикамента. Иногда рекомендуют после нескольких «толчков» назначать в случае успеха поддерживающие дозы того же лекарства. Следует иметь в виду, что метод толчков опаснее обычной методики, необходимо соблюдение строгого постельного режима и контроль за артериальным давлением т. к. наиболее вероятным осложнением является резкое падение артериального давления и коллапс.

Мы подробно остановились на лечебном применении ингибиторов МАО, так как на их примере отчетливо видны как успехи современной терапии психических заболеваний, так и ее слабые места.

Родоначальник этой группы препаратов — ипрониазид начал применяться на основании эмпирических наблюдений, — когда была отмечена его способность повышать настроение и усиливать активность больных. Изучение свойств ипрониазида привело к мысли, что причиной его терапевтического эффекта является способность блокировать моноаминоксидазу. На основании этой гипотезы, пожалуй, впервые в истории психиатрии был создан целый ряд препаратов — ингибиторов МАО, способность которых оказывать антидепрессивное действие предполагалась заранее и оправдалась при клиническом их применении.

Несмотря на это, до сих пор вызывает споры вопрос о том,

действительно ли блокирование МАО является причиной анти-депрессивного действия ипрониазида и других ингибиторов МАО. Этот вопрос более подробно рассмотрен в разделе об обмене моноаминов в головном мозгу. Пока же отметим, что в изучении действия этой группы препаратов наблюдается несоответствие между клиническим опытом и изучением механизма их действия. Клиническая психиатрия накапливает все большее количество фактов, относящихся почти исключительно к вопросам о дозировках, сроках лечения, количестве улучшений и ухудшений, частоте побочных симптомов, показаниям к лечению в зависимости от особенностей клинической картины. Механизм же действия тех же препаратов изучается фармакологами, физиологами, биохимиками в эксперименте на животных, и эти данные используются затем для объяснения фактов, отмеченных в клинике. В результате мы более или менее хорошо знаем какие клинические изменения вызывают ингибиторы МАО у человека и каков механизм его действия на лабораторных животных. Перенос данных, полученных в эксперименте, на человека, особенно если речь идет об изменениях психики, представляет значительные трудности. Поэтому о механизме действия ингибиторов МАО на человека мы можем судить лишь весьма приблизительно. Попытки же сочетать клиническое исследование с биологическим, хотя и предпринимаются, но чрезвычайно малочисленны, особенно, если учесть громадное количество клинических исследований посвященных действию психотропных, т. е. оказывающих влияние на психику препаратов. То же самое наблюдается и в отношении других психотропных средств — аминазина, резерпина и т. д. Опыт инсулино-шоковой терапии достаточно ясно показывает, что само по себе накопление клинических фактов, каким бы длительным оно не было, не в состоянии вывести лечение за рамки чисто эмпирического метода. Увлечение психофармакологическими средствами, пожалуй, превышает интерес к инсулину в 30-е годы. Но опыт уже десятилетней давности показывает, что массе клинических наблюдений не соответствуют скудные представления о механизме действия новых лекарств. Между тем, по мере появления новых средств интерес концентрируется на них, а изучение «старых» препаратов свертывается. Это легко можно проследить по литературе последних лет, посвященной психофармакологическим средствам. Таким образом,, снова возникает опасность, что психиатрия в результате открытия психофармакологических средств обогатится новыми методами лечения, но не сделает значительного шага вперед в изучении сущности психических заболеваний и что в итоге- лишь увеличится число эмпирических методов терапии.

Лечение новыми препаратами, в частности, ингибиторами МАО, отчетливо показало, что существующая классификация психических заболеваний, основанная на клинических особенностях их симптоматики и течения, не дает возможности предсказать, какое действие окажет препарат на каждого больного. До сих пор остается неясным, — и это относится к любому методу лечения, применяемому в психиатрии — почему у группы больных с одним и тем же заболеванием, одинаковым синдромом, примерно $\frac{2}{3}$ положительно реагируют на применение одного и того же метода лечения, тогда как лечение остальных остается безрезультатным. Очевидно, несмотря на клиническое сходство этих больных механизмы, вызывающие аналогичные симптомы, различны. Поэтому блокирование моноаминоксидазы приводит в одних случаях к выздоровлению, в других — лишь к частичному улучшению состояния, в третьих оказывается неэффективным и, наконец, в четвертом — ухудшает состояние больных. Это подтверждает и то, что ряд препаратов, не обладающих способностью тормозить моноаминоксидазу, например, тофранил, также улучшает состояние депрессивных больных, и снова часть больных остается резистентной к лечению. Интересно, что сочетание тофранила с ингибиторами моноаминоксидазы, по мнению большинства исследователей, противопоказано, так как часто ухудшает состояние больных. Изучение механизма действия лекарства является лишь одной стороной вопроса. До тех пор, пока не будут выявлены различные механизмы, лежащие в основе одних и тех же симптомов, и синдромов, лечение, даже направленное на устранение отдельных симптомов, не сможет дать надлежащих результатов. Нам кажется, что эти механизмы могут быть раскрыты только тогда, когда психиатры перестанут искать единый фактор или комплекс факторов, лежащих будто бы в основе эмпирически выделенных заболеваний и признают — пока провизорно — их неоднородность и будут основываться не на особенностях психопатологической симптоматики, а на различиях в характере обменных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдакова Е. А., Ведерникова Н. А., Корнилова Н. П. — Ж- невропат, психiatr., 1962, т. 62, стр. 1813.
2. Галенко В. Е., Наджаров Р. А. — Ж. невропат, и психiatr., 1961, № 7, стр. 1099.
3. Гринштейн В. Я., Ратенберг Н. С, Морозова Т. Н. — Ж-невропат, и психiatr., 1962, т. 62, стр. 1806.
4. Либерман С. С. — Ж. невропат, и психiatr., 1959, № 4, стр. 396.
5. Либерман С. С. — Мед. пром-сть СССР, 1960, № 4, стр. 51.
6. М а ш к о в с к и й М. Д. — Ж- невропат, и психiatr., 1959, т. 59, стр. 385.

7. Agnew P., Baran L, coll. — Amer. J. Psychiat., 1961, v. 118, p. 160.
8. Akiraoto H., Nakakuki M., Machiyama Y. — Dis. Nerv. Syst., 1960, v. 21, p. 645.
9. Appelbaum E., Anderson Tt. — J. A. M. A., 1954, v. 156, p. 673.
10. Arnaw L. — Clin. raed., 1959, v. 16, p. 1573.
11. Akse I. — Wien. med. Wschr., 1960, Bd. 110, S. 713.
12. Alexander L. — Dis. Nerv. Syst., 1959, v. 20, sect 11, p. 75.
13. Arnott R. — Dis. Nerv. Syst., 1960, v. 21, p. 448.
14. Assael M., Gabay F., Khazan N., coll., J. Ment. Sci., 1960, v. 106, p. 1021.
15. Ayd F. J. — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 114, p. 459.
16. Azima H., Durost H., Arthurs D., Silver A. — Amer. J. Psychiat., 1959, v. 116, p. 453.
17. Barahona-Fernandes H. — Wien. med. Wschr., 1960, Bd. 110, S. 737.
18. Belislie J., Towneley M., Kozlowski V. coll. — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 115, p. 544.
19. Benbow S., Super W. — Amer. J. Psychiat., 1961, v. 117, p. 836.
20. Bente D. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 100.
21. Bertrand V., Benoit J.—C, David A. — Ann. med. psychol., 1961, v. 2, p. 333.
22. Beite 11 e G., Boite 11 e — Lentulo CI., Delteil, Dubois — Ann. med. psychol., 1959, v. 117, p. 132.
23. Beitel G., Rousseau J., Markovitch — Ann. med. psychol., 1959, v. 117, p. 918.
24. Breiter K. — Amen J. Psychiat., 1958, v. 114, p. 941.
25. Brucke F. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 207.
26. Bucci L., Saunders J. — Amer. J. Psychiat., 1961, v. 118, p. 255.
27. Canal N., Maffei-Faccioli A., Manzini B. — Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1958, v. 34, p. 1525.
28. Canal N., Maffei-Faccioli A., Manzini B. — Atti. soc. lom-barda sci med. biol., 1959, v. 14, p. 420.
29. Carlsson A. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 220.
30. Carter C — Dis. Nerv. Syst., 1960, v. 21, p. 568.
31. Cazu! Io C. — Wien. med. Wschr. 1960, Bd. 110, S. 731.
32. Chantraine J. — Acta neurol. pbvchiat. Belg., 1959, v. 59, p. 966.
33. Cheifetz I., Paulin C, Tuatay H. coll. — Dis. Chest, 1954, v. 25, p. 390.
34. Cole R., Weiner M. — Amer. J. Psychiat., 1960, v. 117, p. 361.
35. Cook E. C — Amer. J. Psvchiat., 1958, v. 115, p. 76.
36. Crane G. — J. Nerv. Ment. Dis., 1956, v. 122, p. 322.
37. Crane G. — Amer. J. Psvchiat., 1956, v. 112, p. 494.
38. Crane G. — J. Nerv. Ment. Dis., 1958, v. 127, p. 238.
39. Crane J., Wolfman M. — J. Nerv. Ment. Dis., 1960, v. 130, p. 134.
40. Crisp A., Hays P., Carter A. — Lancet, 1961, p. I, p. 17.
41. Dahlgren K. — Psychiat i\neuroL 1960, v. 140, p. 103.
42. Dally P. — Brit. Med. J., 1958, № 5083, p. 1338.
43. Dally P., Rohde P. — Lancet, 1961, p. I, p. 18.
44. Darling H. — Amer. J. Psychiat., 1959, v. 116, p. 355.
45. Darllng H., Kruse W., Hess G. coll. — Dis. Nerv. Syst., 1959, v. 20, p. 269.
46. Davis T. — J. Ment. Sci., 1961, v. 107, p. 115.
47. Davison A. — Physiol. Rev., 1958, v. 38, p. 729.
48. Dean S. — J. din. exp. Psychopathol., 1960, v. 21, p. 205.
49. Dean S. — Amer. J. Psychiat., 1960, v. 117, p. 73.
50. Degkwitz R. — Psychiat. Neurol., 1960. Bd. 140, S. 106.

51. De Liz Ferreira A. J., Freeman H. — Amer. J. Psychiat., 1958 v. 114, p. 933.
52. De Maio D. — Acta Neurol., 1960, № 1, p. 32.
53. Dibden W. — Med. J. Austral., 1959, v. 2, p. 308.
54. Dick P. — Schweiz. med. Wschr., 1959, v. 89, p. 1288.
55. Dunlop E. — Dis. Nerv. Syst., 1961, v. 21, Sect. 11, p. 130.
56. English D. — Amer. J. Psychiat., 1961, v. 117, p. 865.
57. Feldman P. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, v. 80, p. 712.
58. Feldstein A., Hoagland H., Riviera M., coll. — J. Neuro-psychiat., 1960, v. 2, p. 12.
59. Floddy R., Dixon R., Mallia V. pr. — Dis. Nerv. Syst., 1958, v. 19, p. 541.
60. Floris V., Nannarelli V. — Minerva med., 1958, v. 49, p. 1799.
61. Forcada-Calvo H., — Med. clin (Barcelona), 1958, v. 31, p. 188.
62. Ford R., Branham H., Cleckley J. — Clin. Med., 1959, v. 6, p. 1559.
63. Fossum A., Lien J. — Nord. psykiat. Medlemsbl., 1958, v. 12, p. 315.
64. Fourin P., Demay-Laulan M. coll. — Ann. med. psychol.» 1960, v. I, p. 337.
65. Frantz A. — J. A. M. A., 1958, v. 167, p. 987.
66. Freymuth H., Waller H., Baumecker P., Stein H. — Dis. Nerv. Syst., 1959, v. 20, p. 123.
67. Friend D., Zeleli M., Hamlin J., coll. — J. clin. expt. Psychopathol., 1958, v. 19, Suppl 2, p. 61.
68. Fuhr J. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 223.
69. Furst W. — Amer. J. Psychiat., 1959, v. 116, p. 429.
70. Cade E. — Psychiat. Neurol, 1960, Bd. 140, S. 89.
71. Galline A. — Amer. J. Psychiat., 1959, v. 115, p. 1011.
72. Gann G. — Wien med. Wschr., 1962, № 8, S. 66.
73. Garrone G., Dick P. — Bull. Schweizer. Akad. med. Wfss., 1959, v. 15, p. 308.
74. Garrone G., Dick P. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 107.
75. Gschke H. — Arch, intern, pharmacodyn., 1961, v. 133, p. 245.
76. Gosline E., Bluestone H., Saunders J. — J. clin, exper. Psychopathol., 1960, v. 21, p. 220.
77. Gollfries C. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 115.
78. Gollfries C. — Acta psychiat. neurol. Scand., 1961, v. 36, p. 539.
79. Gradwell B. — Brit. Med. J., 1960, p. 11, № 5204, p. 1018.
80. Greenblatt M., Grosser G. H., Wechsler H. — Amer. J. Psychiat. 1962, v. 119, p. 144.
81. Gross H. — Wien. med. Wschr., 1960, 110, p. 733.
82. Gross R., Novotny S. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 136.
83. Guertin W., Regnier W., Good R., coll. — Dis. Nerv. Syst., 1960, v. 21, p. 330.
84. Guillemer H., Davost P.-H., Grandmontagne O., coll. — Ann. med. psychol., 1960, v. 118, p. 972.
85. Guyotat, Marin, Bertherat, Rouillet — Ann. med. psychoid 1959, v. 117, p. 547.
86. Guyotat, Marin, Bonhomme — Ann. med. psychol., 1960», v. 118, p. I, p. 567.
87. Guyotat, Marin A., Rouillet A. — J. Med. Lyon, 1960, №973, p. 1055.
88. HanYoff L., Heller R. - Amer. J. Psychiat., 1960, v. 117, p. 151.
89. Harre G — Wienmed. Wschr., 1960, Bd. 11, S. 255.
90. Harris J., Robin A. — J. ment. Sci, 1960, v. 106, p. 1432.
91. Hegarty J., Zebbs A., Blaize-Molony R. — J. Ment. Sci.,

1961, v. 107, p. 572.

210

,

92. H e i n r i c h K. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 119.
93. Heinrich K., Petrilowitsch N. — Psychopharmacologia, 1960, v. 1, p. 506.
94. Heinrich K., Petrilowitsch N. — Med. Exper., 1960, v. 2, p. 162.
95. M i p p i u s H., J a n t z H. — Nervenarzt, 1959, Bd. 30, S. 466.
96. H o d g e J., S h o n t z F. — Arch. phys. med., 1960, v. 41, p. 16.
97. H o h e i s e l H. — Zzl. Neur., 1960, Bd. 153, S. 334.
98. H o h e i s e l H. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 126.
99. Hollister L., Motzenbecker F., Prusmack J. — J. Clin. exp. Psychopath., 1960, v. 21, p. 212.
100. Holt J., Wright E., Hecker A. — Amer. J. Psychiat., 1960, v. 117, p. 533.
101. H o r i t a A. — J. Pharmacol., Expt. Therap., 1958, v. 122, p. 176.
102. H o r i t a A. — Toxicol. appl. Pharmacol., 1961, v. 3, p. 474.
103. Hoshino A., Cease E. — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 114, p. 111.
104. Hutehinson J., Smedberg D. — J. Ment. Sci., 1960, v. 106, p. 704.
105. Idestrom C. M., Kahan E. — Nord. Med., 1961, v. 65, p. 201.
106. Insua J., Berard E. — Presse med., 1959, № 37, p. 1458.
107. J i e l S. — Dis. Nerv. Syst., 1959, v. 20, p. 521.
108. Johnson J., Eilenberg M. — Brit. Med. J., 1960, p. 11, p. 857.
109. J o s h i V. — J. Ment. Sci., 1961, v. 107, p. 567.
110. K a h n M., P e r e z V. — Amer. J. Med., 1958, v. 25, p. 989.
111. K a m m a n G. — J. Nerv. Ment. Dis., 1953, v. 118, p. 391.
112. Kiloh, L., Child J., Lahner G. — J. Ment. sci., 1960, v. 106, p. 1139.
113. K i l o h L., C h i l d J., L a t n e r G. — J. ment. Sci., 1960, v. 106, p. 1425.
114. Kirshner N., M c G o o d a l l C., R o s a n L. — J. Pharmacol. exper. Therap., 1959, v. 127, p. 1.
115. K I I л e N. — Dis. Nerv. Syst., 1959, v. 20, p. 482.
116. Krakowski A. — Dis. Nerv. Syst., 1961, v. 22, p. 167.
117. Krober E. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 92.
118. L a n d H. B. — Dis. Nerv. Syst., 1962, v. 62, p. 172.
119. L a u n a y C I., Designolle L. — Sem. hop. Paris, 1962, v. 38, p. 1421.
120. Lauppi E., Scharer K., Studer A. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 241.
121. L e m e r e F. — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 115, p. 554.
122. L e m e r e F. — Amer. J. Psychiat., 1960, v. 117, p. 249.
123. L e u s e n I. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 154.
124. L e v y L., L o r e n z J. — Canad. Med. Ass. J., 1960, v. 82, p. 1031.
125. L ě v y J., M i c h e l - B e r e. — J. psychol., 1960, v. 52, p. 789.
126. L i e n J. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 131.
127. Lien J., F o s s u m A. — Acta pschiat., neurol., Scand., 1959, v. 34, Suppl 136, p. 91.
128. Lukinovich N., Vichi A. — Mschr. Psychiat. Neurol., 1956, v. 132, p. 364.
129. Lundquist G. — Nord. psykiat. MedlemsbL, 1958, v. 12, p. 311.
130. Lundquist G. — Wien. med. Wscr., 1960, Bd. 110, S. 721.
131. Martini F., A n g e l e r i E., B i a g i o l l i F. — Rev. Neurobiol, 1958, v. 4, p. 283.
132. Marzuoli U. — Rass. st. psych., 1958, v. 47, p. 401.
133. M a u r e r H. — Schweiz. med. Wscr., 1958, v. 88, p. 617.
134. Michelacci S., Franchi G. — Minerva med., 1962, v. 53, p. 1521.
135. Middlefell R., Frost I., E g a n G., Eaton H. — J. ment. Sci., 1960, v. 106, D. 1533.
136. M i n z B., W a l a s z e k E. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, v. 80, p. 617.
137. M i r a i l l e t V. — Lyon med., 1962, v. 10, p. 581.

138. Mock J., Panero C, Robinson N. — Dis. Nerv. Syst., 1961 v. 22, p. 320.
139. Morgan D. R., Leent J. P. — Med. J. Austral, 1958, v. 2. p. 696.
140. Morrison M., Weitz H. — Dis. Nerv. Syst., 1960, v. 21, p. 395.
141. Muether R., Schuetz A., Del Rosario H. coll., J. Neuropsychiat., 1961, v. 2, Suppl I, p. 80.
142. Munck v ad I. — Psychiat., Neurol., 1960, Bd. 140, S. 134.
143. Muschoff E. — Med. Exper., 1959, v. I, p. 363.
144. Myschetzky A., Rasmussen E., Haslung J, — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 20.
145. Norring L., Gottfries C.-G. — Svenska Lak-Tidn., 1959, v. 56. p. 90,
146. O'Connor J., Howlett K., Wagner R. — Amer. Rev. tbc, 1953, v. 68, p. 270.
147. Ojeda P. — Dis. Nerv. Syst., 1962, v. 23, p. 84.
148. Olds J. a. Olds M. — Science, 1958, v. 127, p. 1175.
149. Oltman J., Friedman S. — Amer. J. Psychiat., 1961, v. 117, p. 929
150. O'Reilly P. — Canad. Med. Ass. J., 1960, v. 82, p. 928.
151. Orland F., Cameron N. — Dis. Nerv. Syst., 1958, v. 19, p. 182.
152. Ozaydin S., Koptagel G. — Neurology Psychiat., 1961, v. 14, p. 286.
153. Pare C, Sandler M. — J. Neurol. Neurosurg. Psychiat, 1959, v. 22, p. 247.
154. Peters G. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 141.
155. Piele Y., Reuse J. — C. r. Soc. biol., 1960, v. 154, p. 842.
156. Pincherle M., Morgante R. — Arch, psicol. neurol. psichiat., 1962, v. 23, p. 45.
157. Pisanty J. — Medicina (Mexico), 1959, v. 39, p. 141.
158. Pletscher A. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, v. 80, p. 1039.
159. Pletscher A. — Therapie, 1960, v. 15, p. 839.
160. Pletscr A. — Dtsch. med. Wschr., 1961, № 14, p. 647.
161. Pletscher A., Resendorf H., Bachtold H. coll. — Helv. phy-siol. pharmacol. Acta, 1959, v. 17, p. 202.
162. Rain R. C. — Amer. J. Psychiat., 1962, v. 119, p. 372.
163. Rasmussen E., Kristjansen P. — Nord. Psykiat. Medlemsbl., 1958, v. 12, p. 320.
164. Rasmussen E., Kristjansen P. — Acta psychiat. neurol. Scand., 1959, /, 34, suppl. 136, p. 98.
165. Rees L., Benaim S. — J. ment. Sci., 1960, v. 106, p. 193.
166. Reiter P. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 143.
167. Resnick O., Hagopian M., Hoagland H., Freeman H. — Arch. gen. psychiat., 1960, v. 2, p. 459.
168. Resnick O., Wolfe J., Freeman H., Elmadjian F. — Science, 1958, v. 127, p. 1116.
169. Reuse J. — C. r. Soc. biol., 1960, v. 154, p. 447.
170. Robie T. R. — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 114, p. 936.
171. Robie Th. — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 115, p. 402.
172. Robie Th. — Dis. Nerv. Syst., 1959, v. 20, p. 182.
173. Robie Th. — Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis., 1959, v. 37, p. 440,
174. Robie Th. — Dis. Nerv. Syst., 1960, v. 21, p. 124.
175. Robie Th. — Dis. Nerv. Syst., 1961, v. 22, p. 452.
176. Rothman Tt., Grayson H., Ferguson J. — J. Neuropsychiat, 1961. v. 2, p. 158.
177. Sacerdoti G., Fagioli M. — 1958, v. 47, p. 553.
178. Sainz A. — Dis. Nerv. Syst., 1959, v. 20, p. 537.
179. Sandler S. — Dis. Nerv. Syst., 1959, v. 20, p. 79.
180. Sarraf R. — Wien. med. Wschr., 1960, Bd. 110, S. 727.

*

181. Savoldi F., Maggi G., Noli S. — Boll. Soc. ital. biol. speriment., 1960, v. 36, p. 1423.
182. Scanlon W., White W. — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 114, p. 1036.
183. Schapperle O. — Nervenarzt, 1959, Bd. 30, S. 557.
184. Scherbel A. — Amer. J. Cardiol., 1960, v. 6, p. 1125.
185. Schopbach R. — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 114, p. 838.
186. Shapiro A., Dussik K., Tolentino J. coll. — Dis. Nerv. Syst., 1961, v. 21, p. 286.
187. Sharp W. — Amer. J. Psychiat., 1960, v. 117, p. 458.
188. Shore P., Mead J. — Science, 1957, v. 128, p. 1063.
189. Soriano M. V. — Rev. Neurol., 1959, v. 100, p. 789.
190. Spector S., Shore P., Brodie B. — J. Pharmacol. exp. Therap., 1960, v. 128, p. 15.
191. Spilman E., Badal D. — Arch. gen. Psychiat., 1960, v. 2, p. 545.
192. Stanley W., Fleming H. — J. Ment. Sci., 1962, v. 108, p. 708.
193. Sutter J.-M., Pelicier Y., Pascalis G. — Ann. med. psychol., 1960, v. 118, p. 447.
194. Tauber C. — Praxis, 1959, Bd. 48, S. 489.
195. Tauber C. — Praxis, 1959, Bd. 48, S. 508.
196. Tauber C. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 148.
197. Tauber C. — Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat., 1961, v. 87, p. 423.
198. Towler M., Lancaster H. — Dis. Nerv. Syst., 1960, v. 21, p. 390.
199. Travis J. — J. A. M. A., 1960, v. 172, p. 909.
200. Tupin J. — Dis. Nerv. Syst., 1961, v. 22, p. 641.
201. Van Reeth P., Bloch C. — Acta neurol. psychiatr. Belg., 1960, v. 60, p. 320.
202. Verstraten L. — Acta neurol. psychiatr. Belg., 1959, v. 59, p. 977.
203. Verteuil R., Lehmann H. — Canad. Med. Ass. S., 1958, v. 78, p. 131.
204. Vidal G., Vidal B., Rebellard M. — Ann. med. psychol., 1960, v. 118, p. 988.
205. Voelke A. — Confin. neurol., 1958, v. 18, p. 144.
206. Voelke A. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 83.
207. Voelke A. — Wien. Med. Wschr., 1960, Bd. 110, S. 728.
208. Walther Buel H. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 97.
209. West E., Daly J. — Brit. Med. J., 1959, p. I, p. 1491.
210. Wittenborn J., Plante M., Burgess F., Livermore N. — J. Nerv. Ment. Dis., 1961, v. 133, p. 316.
211. Wrede J. — Nervenarzt, 1962, Bd. 33, S. 30.
212. Yochelson S. — J. clin. exp. Psychopathol., 1960, v. 21, p. 196.
213. Zbinden C., Randall L., Moe R. — Dis. Nerv. Syst., 1960, v. 21, p. 89.
214. Zeller E., Barsky J. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1952, v. 81, p. 459.
215. Zimmerman H., Rosenblum L., Korn R. coll. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, v. 80, p. 915.
216. Zuanazzi G. — Minerva med., 1959, v. 50, p. 333.

*

Глава 12^t

ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТОФРАНИЛОМ

Тофранил (имипрамин, отечественный имизин) синтезирован в 1954 году и с 1957 года широко применяется наряду с ингибиторами МАО для лечения депрессивных состояний. Уже в настоящее время имеется большое количество как клинических, так и фармакологических работ, посвященных тоф-ранилу. В последние годы появились сообщения о ряде новых препаратов, близких по строению к тофранилу и оказывающих, как и он, антидепрессивное действие. Мы рассматриваем только один вопрос — о психических нарушениях, вызываемых тофранилом.

Эти нарушения могут быть схематически разделены на 2 группы — изменения, возникающие вследствие однократной передозировки (острое отравление), и изменения, вызванные длительным лечебным применением тофранила.

* Однократное отравление тофранилом наблюдается редко — обычно с целью самоубийства, которое пытаются совершить депрессивные больные, находящиеся на амбулаторном лечении. При этом развивается поверхностная кома с сохранением реакции на раздражение, которая может быть даже усилена, расширением зрачков, повышением сухожильных рефлексов, иногда пирамидными знаками. Изменения артериального давления, пульса, дыхания, температуры тела могут быть различными. На этом фоне могут появляться миоклонии и генерализованные судорожные припадки. Припадки, как правило, единичны. После выхода из комы возможно развитие беспорядочного двигательного возбуждения на фоне помраченного сознания. Иногда, как, например, у больной, описанной Ю. В. Аншелевич и С. В. Шен, возбуждение может продолжаться на фоне ясного сознания и даже при появлении критики к своему состоянию. Если передозировка значительна, возможен смертельный исход. Такой случай — кома, судорож-

ный припадок и смерть после приема 4,5 г тофранила — описали Рабинович и сотр. Следует, однако, заметить, что опасность передозировки в клинических условиях сравнительно невелика, тяжелые /отравления, подобные описанным, возникают только после приема доз, в 5—10 раз превышающих максимальную терапевтическую дозу.

Обычно психические нарушения развиваются у больных с депрессивными состояниями, получающих лечебные дозы тофранила (при других состояниях тофранил практически не применяется). Наблюдаются, главным образом, три типа реакций: судорожные припадки, маниакальные состояния и синдромы нарушения сознания.

Припадки во время лечения тофранилом наблюдаются редко. Они могут протекать как по типу генерализованных судорожных, так и по типу малых припадков. Чаще всего речь при этом идет либо об учащении или возобновлении припадков у больных, страдающих эпилепсией, либо об индивидуальной непереносимости к препарату. В этих случаях припадки развиваются уже в первые дни лечения при приеме небольших доз тофранила, не позволяющих говорить о передозировке. Так, например, Гезенсуэй и Коген описали больную, у которой на второй день лечения при суточной дозе тофранила 100 мг развились два больших судорожных припадка на протяжении 3-х часов. Одновременно с припадками появились отек и гиперемия открытых частей тела. Речь шла у этой больной, по-видимому, об аллергической реакции. Еще более разительный случай непереносимости (правда, без припадков) описали Ж. и Б. Видаль. Они трижды пытались провести больной лечение тофранилом, но каждый раз уже однократный прием 1—2 таблеток препарата (25—50 мг) вызывал тяжелые осложнения: в первый раз развилось состояние комы, во второй и третий — кратковременные состояния спутанности с последующей амнезией. Наконец, судорожные припадки могут возникнуть у больных пожилого возраста, страдающих артериосклерозом. Частота судорожных припадков у этой категории больных и не получающих лечения тофранилом, хорошо известна. Поэтому нельзя с уверенностью утверждать, что тофранил является во всех случаях главной или единственной причиной возникновения припадков у этих больных. Возможна как провоцирующая роль лечения, так и случайное совпадение появления припадков с периодом лечения.

Наиболее часто наблюдается при лечении тофранилом смена депрессии гипоманиакальным или маниакальным состоянием. Судить о частоте маниакальных состояний трудно, так как цифры, приводимые различными авторами, значительно отличаются друг от друга. Так, если Т. Н. Морозова наб-

■ ■

людала гипо- и маниакальные состояния у 5 из 81 больного» получавшего лечение тофранилом (т. е. в 6,2%), то Баркер и сотр. отметили их у 5 из 35 больных (т. е. в 14,3%), а Блейр только у 2-х из 100 больных (2%). Наиболее высокие цифры — II из 33 больных, т. е. 33,3%, приводит М. А. Гольденберг. Чаще наблюдаются гипоманиакальные состояния, реже — выраженное маниакальное возбуждение. Больные чрезмерно деятельны, многоречивы, подвижны, настроение приподнятое, темп мышления ускорен, повышена отвлекаемость. Картина, таким образом, может не отличаться от маниакальных фаз маниакально-депрессивного психоза. Чаще в состоянии больных отмечается наряду с повышенным настроением чувство внутреннего напряжения, раздражительность, гневливость, они с трудом сдерживают желание ударить человека, чем-либо им не угодившего, бросить на пол, сломать попадающиеся под руку предметы. Нередко при этом возникают ссоры, больные вступают в драку, нападают на окружающих. Могут растормаживаться низшие влечения — повышается аппетит, появляется сексуальное возбуждение. Сон нарушен. Картина эта также не специфична для маниакальных состояний, вызванных тофранилом. Она сходна с гневливой манией, нередко наблюдающейся в рамках циркулярного психоза. Длительность маниакальных состояний, возникающих во время лечения тофранилом, весьма различна. Они могут быть кратковременными, исчезая уже в течение суток или даже через несколько часов при прекращении лечения. Такие короткие маниакальные состояния редки. Чаще они сохраняются от нескольких дней до нескольких недель после отмены тофранила. Однако у части больных маниакальные состояния принимают затяжной характер и продолжаются несколько месяцев, несмотря на отмену тофранила и назначения лечения (обычно аминазином или другими нейролептиками).

Так как лечение тофранилом назначается почти исключительно депрессивным больным, значительную часть которых составляют больные в депрессивной фазе маниакально-депрессивного психоза, возникает вопрос, действительно ли речь идет об экзогенной мании, вызванной тофранилом, или же под влиянием лечения происходит смена одной фазы другой. Хорошо известно, что у больных маниакально-депрессивным психозом смена депрессивной фазы маниакальной может наблюдаться и вне связи с лечением. Ряд данных, однако, свидетельствует о непосредственной связи между возникновением маниакального состояния и лечением. В частности, существование такой связи убедительно показано в работе проф. М. А. Гольденберга. Во-первых, маниакальные состояния могут развиваться при назначении тофранила и у больных шизо-

•
френией, для которых эти состояния не характерны. Во-вторых, кратковременность мании, ее исчезновение в течение одного-нескольких дней после прекращения лечения говорит о роли тофранила. Такие кратковременные маниакальные состояния могут, правда, наблюдаться и при маниакально-депрессивном психозе, но они встречаются очень редко. В-третьих, переход депрессивного состояния в маниакальное после введения в практику тофранила стал наблюдаться значительно чаще, чем в прошлые годы. Так, М. А. Гольденберг наблюдал такой переход у 6 из 18 больных циркулярным психозом, лечившихся тофранилом, тогда как у больных, не получавших тофранила, переход депрессии в манию отмечен в единичных случаях. Наконец, сама картина мании, возникающей во время лечения тофранилом, несколько отличается от типичного маниакального состояния преобладанием раздражительности, конфликтности, иногда ощущением чуждости веселья. Правда, эта картина не специфична и при обследовании одного больного нельзя на основании особенностей психопатологической симптоматики решить вопрос о том, что явилось ее причиной. Однако тот факт, что подобные картины не часто возникают у больных циркулярным психозом и наблюдаются у большинства больных, у которых маниакальное состояние развилось во время приема тофранила, говорит в пользу связи между лечением и изменением психического состояния.

Однако нельзя утверждать, что во всех случаях, где депрессивное состояние во время лечения тофранилом сменяется маниакальным, речь идет о психических нарушениях, вызванных лечением. У части больных действительно происходит смена фаз, возможно спровоцированная лечением, а возможно и не зависящая от него. Так, Сегал сообщает о 3 больных, у которых во время лечения тофранилом развилось гипоманиакальное состояние. У всех 3 такая же смена депрессивного состояния маниакальным имела место в прошлом, после электросудорожной терапии. Можно полагать, хотя доказать это в настоящее время невозможно, что у больных, у которых маниакальные состояния продолжаются в течение ряда месяцев, несмотря на своевременную отмену лечения, тофранил сыграл роль только провоцирующего фактора или имело место случайное совпадение лечения с изменением состояния больных.

Возникновение маниакальных состояний обычно связывают с передозировкой тоф'ранила и повышенной чувствительностью к нему. Дозы тофранила у больных, у которых в дальнейшем развивается гипоманиакальное или маниакальное состояние, в среднем несколько выше, чем у больных, перенесших лечение без осложнений. Однако различие это касается толь-

ко средних цифр, нельзя указать дозу, которая была бы совершенно безопасной или, наоборот, дозу, которая с постоянством вызывала бы маниакальные состояния. У части больных маниакальные состояния развиваются в период снижения доз. Что касается индивидуальной чувствительности, то наличие ее может быть признано в виде общего положения, но остается неизвестным, в чем суть этой повышенной чувствительности. Поэтому, как и при остальных лекарственных психозах, невозможно предсказать, у кого из больных может развиваться маниакальное состояние и, следовательно, нельзя подобрать больных для лечения тофранилом таким образом, чтобы избежать этого осложнения. К третьей группе психических нарушений, возникающих во время лечения тофранилом, относятся состояния нарушенного сознания и состояния психомоторного возбуждения, при которых трудно определить глубину нарушения сознания. Как и при других лекарственных психозах, наиболее частым синдромом нарушенного сознания является делирий. Картина делирия не обнаруживает ничего характерного, отличающего ее от делириозных состояний другой этиологии, поэтому мы воздерживаемся от подробного описания. Наблюдаются дезориентировка, в окружающем, преимущественно зрительные, но также слуховые, обонятельные и другие галлюцинации, психомоторное возбуждение. Галлюцинации могут быть сценopodobными. Состояние больных обостряется в вечерние и «ночные часы. Иногда наблюдается только ночной делирий, в дневное время эти больные иногда обнаруживают повышенную активность, суетливость, многоречивость на фоне достаточно сохранной ориентировки в окружающем. По миновании делирия обычно обнаруживаются неполные воспоминания на период психоза, особенно на события, происходившие в действительности, тогда как воспоминание о болезненных переживаниях может быть достаточно полным. У части больных развивается более глубокое помрачение сознания с беспорядочным возбуждением, отрывочной бессвязной речью, а после окончания психоза — полной амнезией на этот период. Картина эта стоит ближе к сумеречному состоянию сознания и также не обнаруживает никаких специфических черт, позволяющих по картине психоза определить вызвавшую его причину.

%

Синдромы нарушения сознания чаще возникают на фоне выраженной симпатотонии. Наблюдаются тахикардия, мидриаз, сухость кожи и слизистых, в связи с которыми больные нередко испытывают сильную жажду, задержка мочи, тремор, запоры, бессонница. Могут также отмечаться головные боли, головокружения, повышение температуры тела. Эти измене-

ния могут как предшествовать развитию делирия, так и появляться одновременно с психическими нарушениями. Психозы, протекающие по типу синдрома нарушенного сознания, обычно кратковременны и исчезают через один — несколько дней, лишь иногда затягиваясь до 7—10 дней.

Доза тофранила существенной роли не играет. Не установлена и определенной зависимости от продолжительности лечения, однако чаще делирий развивается либо в первые дни, либо через несколько недель после начала лечения тофранилом. Большинство исследователей, описывавших состояние нарушенного сознания при применении тофранила, отмечает, что, как правило, это осложнение развивается у лиц пожилого возраста, особенно при наличии сосудистого заболевания и/или признаков органического заболевания ЦНС. Однако возможно развитие делирия и у лиц молодого возраста без признаков поражения ЦНС или сердечно-сосудистых заболеваний.

Особый интерес представляют наблюдения, в которых замена ингибиторов МАО тофранилом очень быстро приводила к развитию бурного экзогенного психоза и выраженной симпатотонии. Так, например, у больной, описанной Сингхом, которая в течение 12 дней получала нардил (ингибитор МАО), полхоз развился через 20 минут после первого введения 25 мг тофранила («на 13-й день лечения»). Кратковременный делирий сменился генерализованными судорогами, отмечались покраснение и сухость кожи, сухость во рту, мидриаз с отсутствием реакции зрачков на свет, резкая тахикардия — до 200 ударов в 1 минуту, учащенное дыхание, гипертермия; после назначения жаропонижающих, снотворных, обильного питья, наступило быстрое выздоровление. В интерес этих наблюдений заключается в том, что они свидетельствуют о различиях в механизме действия ингибиторов МАО и тофранила, поскольку при замене одного ингибитора JVIAO другим подобные состояния не развиваются. Как ингибиторы МАО, так и тофранил, вызывают симптомы симпатотонии, но механизм, вызывающий симпатотонию, по-видимому, различен. Можно полагать, что в этих условиях присоединение тофранила к ингибиторам МАО ¹ ведет к резкому перевозбуждению симпатических центров в головном мозгу и психозу.

Состояния психомоторного возбуждения у больных, получающих тофранил, по клинической картине напоминают тоскливое возбуждение, иногда наблюдающееся при депрессиях

¹ Обычно в подобных случаях речь идет не о комбинации, а о замене ингибиторов МАО тофранилом. Однако поскольку действие ряда ингибиторов МАО, например, имразида сохраняется несколько суток после их отмены, фактически можно говорить о комбинации действия обоих препаратов. (Прим. авт.).

и независимо от лечения тофранилом. Поэтому в подобных случаях можно говорить об обострении симптоматики основного заболевания, вызванном лечением. Больные испытывают страх, чувство тоски, стремятся куда-то бежать, наносят себе повреждения, плачут, стонут, мечутся по палате, не находят себе места, нередко испытывают галлюцинации неприятного содержания — слышат угрозы по своему адресу, крики и плач детей и т. п. Сознание при этом может быть и не помрачено, но у части больных, судя по отрывочному характеру воспоминаний о перенесенном, могут иметь место и нарушения сознания.

Подобные состояния, как и делирии и сумеречные состояния сознания, чаще развиваются у лиц среднего и пожилого возраста и протекают на фоне симпатотонии, в частности олигурии, повышения температуры. Как и делириозный синдром, состояния психомоторного возбуждения чаще кратковременны и быстро проходят после отмены тофранила, что подтверждает их связь с назначением лечения. Однако иногда, особенно если лечение продолжается и после изменения психического состояния, они могут затягиваться и сохраняться в течение недель после запоздалой отмены препарата.

Приведем одно такое наблюдение.

Больная Ли-ва В. Н., 52 лет, в течение 9 лет находилась в психиатрической больнице с диагнозом инволюционный психоз. Заболела психически в возрасте 44-х лет, появилась бессонница, подавленное настроение, начала слышать голоса, говорившие ей о том, что все ее родные обречены на гибель, просила убить ее. В больнице галлюцинации через несколько месяцев прекратились, но существенного улучшения в состоянии больной не наступило. В течение ряда лет поведение ее было совершенно одинаковым. Больная целые дни проводила сидя где-нибудь в уголке с опущенной вниз головой, и выражением глубокой печали на лице, почти не отвечала на обращенные к ней вопросы. Отмечались колебания артериального давления от 115/70 до 180/1 СО. С 5 по 12.1.63 получала мелипрамин до 375 мг в день, состояние больной за эти дни не изменилось. Лечение было прервано в связи с отсутствием препарата и возобновлено 18.11.63. Уже в первые дни намечилось улучшение в состоянии больной — она стала несколько подвижней, при обращении к ней приветливо улыбалась, отвечала на вопросы, хотя беседу активно не поддерживала. Однако уже к 9—10 дню лечения состояние больной ухудшилось — появилась тревога, двигательное беспокойство, — больная стонет, охает, ходит взад и вперед по палате, ломает руки, говорит, что на свете творится что-то непонятное, что с ее дочерью что-то случилось. В связи с имевшимися в литературе указаниями на то, что подобные обострения легко купируются аминазином, больной был назначен аминазин и продолжали лечение тофранилом (мелипрамином). Несмотря на это состояние больной продолжало ухудшаться — усилилась тревога, больная плачет, кричит, зовет детей, повторяя, что с ними что-то случилось, рвется к двери, окнам, пытается разбить стекла в окне, наносит себе повреждения. Значительное уменьшение дозы мелипрамина и увеличение дозировки аминазина также не улучшило состояния больной и 9.11.63, т. е. через 11 дней после ухудшения ее состояния, мелипрамин был отменен. Несмотря на это больная еще в течение 4 недель оставалась в

%

состоянии тревожного возбуждения — плакала, рвалась к двери, кусала себе руки, царапала кожу, била себя кулаками по голове, рвала постельное белье, отказывалась от еды и лекарств, почти не спала по ночам. Совершенно не отвечала на вопросы, что-то неразборчиво шептала. В период ухудшения психического состояния отмечалась тахикардия до НО—120 в 1 мин., АД 150—155/100—105, кожа, язык и губы сухие, умеренный мидриаз. Подробное обследование было затруднено из-за резкого сопротивления больной. Лишь с 8—10.IV.63 года стала несколько спокойнее, начала есть, лучше спать.

Нормализовалось артериальное давление, исчезли тахикардия, мидриаз, сухость кожи и слизистых (больная в этот период получала андаксин (мепротан), вливания глюкозы и изотонического раствора, витамины). К середине апреля состояние вновь стало таким же, как до назначения тофранила, но еще через 3 недели, несмотря на то, что в это время лечение не проводилось, настроение больной улучшилось, она стала охотнее беседовать, улыбалась, исчезло выражение печали. После 2-х сеансов ЭСТ наступило дальнейшее улучшение: больная стала значительно активнее, охотно помогала в отделении, следила за собой, охотно беседовала с врачом, начала разговаривать с больными и персоналом, спрашивала о выписке, о которой в предшествующие годы не упоминала. В течение июня получала небольшие дозы мелипрамина (до 75 мг в день) без осложнений.

Это наблюдение, с нашей точки зрения, представляет двоякий интерес. Во-первых, длительное — в течение 12 дней — продолжение лечения тофранилом после ухудшения психического состояния вызвало затяжной психоз, продолжавшийся около месяца после прекращения лечения. Во-вторых, вслед за тяжелым психозом наступило улучшение, которое вряд ли можно считать спонтанным, если учесть, что речь идет о больной, состояние которой оставалось неизменным на протяжении ряда лет.

После того как такое же затяжное обострение развилось у другого больного Д-ва, мы отказались от попыток купировать обострения, вызванные тофранилом с помощью комбинирования его с аминазином.

Помимо уже описанных, тофранил может вызывать и другие психопатологические синдромы: слуховые галлюцинации на фоне ясного сознания, ступор сходный с кататоническим. Однако такие состояния развиваются в единичных случаях, значительно реже, чем маниакальный и делириозный синдромы и психомоторное возбуждение. Поскольку тофранил вызывает у больных улучшение настроения, исчезновение неприятных эмоций, возникает вопрос о возможности привыкания. Случаи токсикомании с влечением к приему тофранила, стремлением к повышению доз нами не наблюдались и, сколько нам известно, не описывались в литературе. Однако синдром абстиненции может развиваться у больных, длительное время принимавших тофранил, особенно при резком прекращении лечения. Так, группа американских исследователей (Крамер и сотр.) наблюдала соматические симптомы абстиненции у 22 из 26 больных, принимавших тофранил в дозах 300 мг в

день в течение более 2-х месяцев. У этих больных после отмены тофранила появлялись головные боли, головокружения, озноб, слабость, иногда боли в мышцах. Все эти явления исчезали после назначения небольших доз тофранила. Мы наблюдали у 4 больных после отмены тофранила и психические нарушения, сходные с описанными выше осложнениями, вызванными приемом тофранила. У 3 больных развились гипоманиакальные и у 1-го сумеречное состояние сознания. Все эти больные получали большие дозы тофранила, 3 из них — в течение 2—4 месяцев и одна больная — 1 месяц. Так как возможность развития абстинентных психозов после отмены тофранила не описывалась в литературе, приведем два наших наблюдения. Больная Я-ая З. А. 43-х лет, врач по профессии, находилась в областной психиатрической больнице с 17.1 II по 8.IX.1961 года. Впервые заболела в 1960 году, жаловалась на слабость, пониженное настроение. После общеукрепляющего лечения, проводившегося амбулаторно по месту жительства больной, состояние ее улучшилось, но через 3 месяца (в конце 1960 года) вновь почувствовала себя хуже и в январе 1961 года обратилась за советом к психиатру. Жаловалась на слабость, бессонницу, плохое настроение, которое связывала с неблагоприятной семейной обстановкой, опасалась, что у нее начинается «склероз мозговых сосудов». Лечилась в психоневрологическом диспансере, но состояние ее продолжало ухудшаться, стала говорить, что она преступница, что жить ей осталось недолго, высказывала мысли о самоубийстве. В связи с этим переведена в больницу, где была тосклива, высказывала бредовые идеи самообвинения, говорила о бессмысленности жизни, обреченности, пыталась покончить с собой. С 16.V по 18.VI 1961 года получала тофранил в дозах 225 мг в день. Значительных изменений в состоянии больной не произошло, но на 3-й день после прекращения лечения поведение ее резко изменилось. Больная стала расторможенной, подвижной, многоречивой, говорила, что больные своим видом и поведением раздражают ее. Начала ссориться с больными, бранила их и даже била, вступала в споры с персоналом и врачами, давала им указания и советы, сердилась, когда их не выполняли, на замечания врача отвечала грубостью, не замечала неправильности своего поведения. Такое состояние продолжалось около 2-х недель, постепенно сглаживаясь. В последующие 3—4 дня поведение больной было правильным, настроение ровным, но вслед за тем снова развилась депрессия. Постепенное выздоровление к концу VIII. 1961 без применения антидепрессивных средств. Катам-нез 1 Уг года — психически здорова, возобновила работу по специальности. Аналогичные состояния наблюдались после отмены тофранила еще у 2 больных. Эти картины сходны с гипоманиакальными состояниями, наблюдающимися во время лечения тофранилом.

#

Больной К-ль В. Е. 50 лет, инженер, находился в областной психиатрической больнице более 2-х лет. Впервые заболел в 1960 году — появилась тоска, говорил, что он плохо работал, требовал, чтобы его предали суду. В больнице все время сидит с опущенной головой, на окружающих не обращает внимания, но при виде врача плачет, повторяет, что он виноват и должен быть осужден за то, что отлынивает от работы.

С 22.VIII по 4.XII 1962 года получал возрастающие дозы тофранила.

222

*

«

максимальная суточная доза 400 мг. Улучшения не было. Вечером 8.XII, т. е. на 4-е сутки после отмены тофранила, внезапно состояние больного изменилось: на лице появилось несвойственное ему выражение тревоги и растерянности, встал с постели, начал что-то искать под матрацем, заглядывал под кровать, перебирал постельное белье, снял наволочку с подушки, несколько раз начинал надевать ее, но затем складывал и прятал под подушку. На вопросы почти не отвечал или отвечал: «не знаю», на окружающих, в том числе и на врача, не обращал внимания. Один раз сказал, что ищет тряпки, «чтобы копать в саду землю», через некоторое время, что он ищет «коровьи таблетки». Пульс и артериальное давление нормальны. После введения снотворного уснул, на следующее утро о происшедшем ничего не помнил.

Следует отметить, что в предшествующие тоды больному дважды проводили кратковременные (16 и 28 дней) курсы лечения тофранилом, которые оказались безуспешными, но и не вызвали ни побочных симптомов, ни явлений абстиненции.

Лечение психических нарушений, возникающих в связи с лечением тофранилом, симптоматическое. При судорожных припадках назначаются противосудорожные средства, при маниакальных, делириозных и прочих синдромах — нейролептические средства, а также общеукрепляющее лечение, если имеются симптомы дегидратации — большое количество жидкости, при высокой температуре тела — жаропонижающие и т. д. Во всех случаях лечение тофранилом должно быть прекращено. В литературе имеются указания на то, что барбитураты противопоказаны при отравлении тофранилом, но в то же время известен ряд случаев, когда назначение барбитуратов (в частности, при судорожных припадках) давало хороший эффект. Вопрос о механизме токсического действия тоф-ранила не выяснен. Ответ на него затрудняется тем, что механизм терапевтического действия тофранила также до сих пор неизвестен, несмотря на значительное число исследований, главным образом, экспериментальных, посвященных этому вопросу. Есть основания полагать, что антидепрессивным действием обладает не сам тофранил, а его метаболиты, в частности дезметилимипрамин, и что сам тофранил обладает успокаивающим действием и является как бы антагонистом этих метаболитов. Подробное рассмотрение данных о механизме лечебного действия тофранила приведено в обзорной статье Лапина, опубликованной в 1963 году. На сегодняшний день можно высказать лишь общие предположения о причинах, в силу которых тофранил наряду с лечебным эффектом ведет к различным осложнениям, в том числе к психическим нарушениям.

Нам кажется вполне вероятным, что побочное действие тофранила может быть обусловлено различными факторами.

У некоторых больных могут играть роль аллергические факторы. На это указывают случаи, правда, редкие, когда

уже однократное введение небольшой дозы тофранила вызывает тяжелые психические нарушения, а также сочетание этих изменений с другими симптомами аллергии (отеки, эритема).

Симпатомиметическое действие тофранила (или его метаболитов) может привести к перевозбуждению симпатических центров в головном мозгу и тем самым к развитию психоза. На это указывают случаи сочетания психических нарушений с симптомами симпатотонии, которые наблюдаются при назначении тофранила вслед за ингибиторами МАО. Помимо этого сочетания, перевозбуждение симпатических центров может зависеть как от передозировки тофранила, так и от исходного тонуса вегетативной нервной системы. По нашим предварительным данным ухудшение психического состояния во время лечения тофранилом чаще наблюдается у тех больных, которые до начала лечения обнаруживали признаки симпатотонии.

Заслуживает внимания и нередко отмечавшееся сочетание психоза при приеме тофранила с чувством жажды и задержкой мочи. Известны случаи психических нарушений, развивающихся при так называемой «интоксикации водой». Название это *не* совсем удачно, так как, по всей вероятности, речь идет не об отравлении водой в прямом смысле этого слова, а о нарушении баланса электролитов. «Интоксикация водой» возникает у больных, потребляющих большие количества жидкости, если выведение ее нарушено вследствие поражения почек. Такие случаи, по-видимому, весьма редки — нам пришлось наблюдать только одного такого больного. Однако при наличии жажды и олигурии создаются условия, которые могут привести к «интоксикации водой». С другой стороны обезвоживание организма также может иметь следствием психические нарушения.

Следует учитывать и влияние тофранила на сосуды. Значительное снижение артериального давления, особенно у пожилых лиц или у людей, страдающих сердеч/но-сосудистыми заболеваниями, может вызвать психические нарушения в том числе и делирий. Мы нередко наблюдали развитие острых психозов у сосудистых больных вслед за назначением больших доз гипотензивных средств и резким падением артериального давления. Такие же описания имеются и в литературе. Выше уже упоминалось, что тофранил вызывает синдромы нарушения сознания чаще всего именно у этой категории больных.

Наконец, абстинентные психозы также отличаются по механизму своего развития от интоксикационных психозов: в первом случае психоз возникает вслед за резким падением, во-втором — после значительного повышения концентрации в ор-

ганизме одного и того же вещества. Природа абстинентных -психозов до настоящего времени остается загадкой.

Все приведенные положения и каждое из них в отдельности не имеют достаточных доказательств, подтверждающих их правильность. Однако есть косвенные наблюдения, делающие их весьма вероятными. Мы привели все эти соображения, имея в виду подчеркнуть, что одно и то же лекарство может не только вызывать различные клинические симптомы и синдромы, но и приводить в движение различные механизмы и что различие этих механизмов может явиться одной из причин разнообразия психических нарушений, которое мы наблюдаем, изучая действие одного вещества, в данном случае тофранила.

Тофранил, как и ипразид, явился родоначальником ряда лекарств, близких к нему по строению и по механизму действия. Осложнения при применении этих новых антидепрессивных средств (амитриптилина, тримепропромина и других) пока недостаточно известны. Однако наряду с оптимистическими сообщениями о полней их безвредности стали появляться упоминания о психических нарушениях — маниакальных состояниях, дел^риях и судорожных припадках, т. е. о таких же осложнениях, как и при применении тофранила. По-видимому, и эти новые препараты не являются совершенно безопасными для организма человека.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Авруцкий Г. Я. — Ж- неврг>1а^т. «психиатр., 1962. т. 62, стр. 197.
2. Аншелевич Ю. В., Ш е н С. В. — Ж. невропат, психиатр., 1962, т. 62, стр. 214.
3. Баншников В. М., Столяров Г. В. Сб. тр. I МОЛ МИ им. И. М. Сеченова Москва 1954.
4. Гольденберг М. А. — Ж- невропат, психиатр., 1962, т. 62, стр. 1799.
5. Добржанская А. К. — Ж* невропат, психиатр., 1962, т. 62, стр. 207.
6. Ефнменко В. Л. — Ж- невропат, психиатр., 1962, т. 62, стр. 202.
7. Л а п и и И. П. — Ж. невропат, психиатр., 1963, т. 63 (№ 4), стр. 613.
8. Лапин И. П., Х а у и и и а Р. А., Щ е л к у и о в Е. Л. — Ж. невропат. психиатр., 1962, № 2, стр. 183.
9. Л ейбович Ф. А. — Ж. невропат, психиатр., 1961, № 2, стр. 186.
10. Машковский М. Д., Ильюченко Р. Ю., Островская Р. У. — Ж. невропат, психиатр. 1962. т. 62, стр. 178.
11. Машковский М. Д., Полежаева А. И. — Ж. невропат, психиатр., 1959. т. 59. стр. 969.
12. Морозова Т. Н. — Ж- невропат, психиатр., 1961, т. 61, стр. 176
13. Andersen H., Kristiansen E. — Acta Psychiat. neurol. Scand., 1959, v. 34, p. 387.
14. A n e y a l L. — Wien. med. Wschr., 1960, Bd. 110, S. 781.
15. A u d i s i o M. — Encephale, 1960, v. 49, p. 402.
16. A y d F. — J. Neuropsychiat., 1961. v. 2, Suppl. 1, p. 119.
17. Balestieri A. — Gicrn. Psichiatri, neuropatol., 1959, v. 87, p. 81.
18. Barker P., Asherof t G., Binns J. — J. Merit. ScL, 1960, v. 106, p. 1447.

19. В а г и к Н., L a u n a y J. — Ann. med.-psychol., 1960, m. 2, p. 923.
20. В а р у к Н., L a u п е y J. — Ann. med. psychol., 1961, T. I, p. 339.
21. Bergouijn an M., Demangeat M., J u l i e n S. — Ann. med. psychol. 1959, p. I, p. 710.
22. B I a i r D. — J. Ment. Sci., 1960, v. 106, p. 891.
23. C o s s a P., Darcourt G., P a o l i F. — Ann. med. psychol., 1960, v. 1, p. 310.
24. F a h y T. — Amer. J. Psychiat., 1962, v. 119, p. 171.
25. Gesensway D., Cohen K. — Amer. J. Psychiat., 1960, v. 116, p. 1027.
26. H a n s o n L., P u n e l I N. — Nervenarzt, 1961, Bd. 32, S. 22.
27. H a r r e r G. — Wien. med. Wschr., 1961, v. HI, p. 551.
28. HerveY., CarrieeJ., La Maillonx E. ~ Toulouse med. 1960, v. 61, p. 706.
29. H o l d w a y V. — J. Ment. Sci., 1960, v. 106, p. 1443.
30. Kielholz P., Battegay R. — Schweiz. med. Wschr., 1958, Bd. 88, S. 763.
31. Kramer J., Klein D., FinkM.- Amer. J. Psychiat., 1961, v. 118, p. 549.
32. K u h n R. — Schweiz. med. Wschr., 1957, Bd. 87, S. 1135.
33. K u h n R. — Wien. med. Wschr., 1960, № 11, S. 245.
34. K u n z I. — Arztl. Wschr., 1959, Bd. 14, S. 332.
35. Laboucarie J., Barres P., Lacassin P., BesA. — Ann. med. psychol., 1959, t. I, p. 718.
36. L a i G. — Schweiz. med. Wschr., 1961, Bd. 91, p. 1002.
37. L a m b e r t P., Guyotat J. — Presse med., 1961, № 31, p. 1425.
38. Mann A., Catterson A., Mecpherson A. — Canad. M. A. J., 1959, v. 1, p. 23.
39. Rabinowicz Th., Foroglon G. — Schweiz, Arch. Neurol. Psychiat., 1962, Bd. 90, S. 268.
40. S c h o r e r C. — Amer. J. Psychiat., 1960, v. 116, p. 844,
41. S e g a l M., H o w a r t h E. — Brit Med. J., 1960, p. I, p. 348.
42. S i n g h H. — Amer. J. Psychiat., 1960, v. 117, p. 360.
43. V i d a l G., V i d a l B. — Ann. med. psychol, 1961, v. 119, p. 362.

ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ И ТРАНКВИЛИЗАТОРАМИ

Современные нейролептические средства и транквилизаторы получили за последние годы чрезвычайно широко распространение как при психических, так и при ряде соматических заболеваний. Число этих препаратов уже сейчас исчисляется многими десятками и увеличивается с каждым годом. Пока наиболее распространены 3 группы нейролептических средств: 1) производные фенотиазина, родоначальником которых является аминазин (хлорпрамазин, ларгактил, мегафен), до настоящего времени остающийся одним из наиболее широко применяемых в психиатрии средств, несмотря на создание ряда новых более сильно действующих препаратов того же ряда; 2) резерпин (серпазил) и его производные и 3) производные бутирофенона, основным представителем которых является галоперидол. Из числа транквилизаторов наиболее широко применяются мепробамат (андаксин, мепротан), амизил (бе-нактизин, суавитил) и либрий.

Нейролептические средства оказывают непосредственное воздействие на центральную нервную систему (хотя вопрос о точке их приложения и механизме действия все еще не решен) и ряд психических изменений, вызываемых ими, — вялость, сонливость, некоторое безразличие, снижение интереса к окружающему являются не осложнениями, а проявлением их эффекта. В значительной степени именно благодаря такому их действию эти препараты и применяются при психических заболеваниях, в хирургии (для устранения состояния тревоги и напряженности в предоперационном и послеоперационном периоде) и т. д.

Показаниям к применению нейролептических средств, их эффективности при различных заболеваниях посвящены десятки тысяч работ, в том числе ряд монографий. Мы в наст^а-

ящей главе не останавливаемся на этих вопросах и рассмотрим только часть осложнений, вызываемых этими лекарствами -«- а именно, психические нарушения, которым в литературе уделено сравнительно мало внимания. Другие осложнения, встречающиеся более часто (-например, паркинсонизм или паркинсоноподобный синдром, относительно которого не вполне ясно, следует ли его считать осложнением или необходимым условием достижения терапевтического эффекта при психозах; нейролептический синдром, различные дискинезии), достаточно хорошо известны, и мы их не рассматриваем, равно как и состояния психомоторного возбуждения, с значительной частотой возникающие в начале лечения (особенно резерпином) — так называемую турбулентную фазу, являющуюся не столько осложнением, сколько одной из фаз терапевтического действия. Одним из наиболее часто встречающихся нарушений психики, вызываемых нейролептическими средствами, является нейролептическая депрессия. Депрессивные состояния у лиц, Психически здоровых, чаще всего описываются при лечении резерпином и его производными (или неочищенным экстрактом корня раувольфии) больных гипертонической болезнью. Это объясняется не столько большей способностью резерпина (по сравнению с аминазином) вызывать депрессию, сколько тем, что именно резерпин (и его производные) широко применяется для лечения гипертонической болезни. Частота депрессивных состояний у больных гипертонической болезнью, получающих лечение резерпином, весьма значительна, хотя цифры, приводимые различными исследователями, заметно отличаются друг от друга и составляют от 0% до 30% к общему числу лечившихся. По данным большинства авторов, можно считать, что частота депрессий составляет в среднем 10—15%. Клиническая картина депрессивных состояний, вызванных резерпином, не обнаруживает существенных отличий от депрессивных состояний иной этиологии, в том числе и от эндогенной или циркулярной депрессии. Настроение больных понижено, они часто беспричинно плачут, жалуются на потерю энергии, утрату интереса к окружающему, считают себя тяжело, неизлечимо больными, не питают никаких надежд на будущее» а оглядываясь на свое прошлое, видят, что их жизнь 'была сплошной цепью ошибок, заблуждений и разочарований. Часто больные предъявляют массу неопределенных соматических жалоб, обнаруживают чрезвычайное беспокойство из-за мёльчей, навязчивые страхи за свое здоровье, снижение аппетита, импотенцию, бессонницу, иногда с яркими сновидениями гёерфийного содержания (скелеты, кровавые сражения, паде-

ние с самолета и т. п.). Могут наблюдаться как заторможенность, чувство усталости, так и выраженная тревога, страх, отчаяние с двигательным беспокойством. В состоянии депрессии больные нередко говорят о нежелании жить, высказывают мысли о самоубийстве и (реже) об убийстве близких, обреченных, как и они, на страдание и гибель. Мы не нашли в литературе описаний расширенных самоубийств при нейролептической депрессии, но попытки к самоубийству встречаются нередко и могут заканчиваться гибелью больных.

Депрессивное состояние обычно развивается медленно, исподволь, начало его может маскироваться сонливостью, вялостью и заторможенностью, обычно наблюдаемыми у больных во время лечения резерпином.

Оно появляется в разные сроки после начала лечения — от 2 недель до 3-х лет и более, но все же чаще не ранее, чем спустя Р/г—2 месяца. После отмены резерпина депрессивное состояние обычно проходит, но состояние больных улучшается медленно, депрессия затягивается на несколько недель, иногда до месяцев. Это может быть связано отчасти с тем, что больные, у которых начало депрессии осталось незамеченным, продолжают лечение и после развития депрессивного состояния, отчасти с тем, что эффект резерпина сохраняется длительное время (недели) после исчезновения его из организма, что связывают с медленной нормализацией нарушенного резерпином обмена серотонина. Однако у части больных депрессия исчезает, несмотря на продолжение лечения; иногда достаточно уменьшить дозу препарата или заменить один препарат другим из той же группы. Так, например, по данным Форда и Мойера, депрессия прошла у 80% больных после замены резерпина раувилонидом (неочищенным экстрактом раувольфии). Вместе с тем иногда депрессия, несмотря на отмену резерпина, затягивается на многие месяцы и проходит только после интенсивного лечения, а у некоторых больных после исчезновения депрессии усиливаются имевшиеся до лечения характерологические нарушения — ипохондричность, боязливость, мнительность, навязчивые состояния; появляются или усиливаются симптомы интеллектуальной деградации.

Ввиду вероятности дальнейшего нарастания симптомов депрессии и затяжного ее характера при продолжении лечения, более целесообразно немедленно отменить резерпин, как только обнаружены признаки депрессии. Возобновление приема резерпина, даже после длительного — в несколько месяцев — перерыва с значительной частотой ведет к возобновлению уже исчезнувшей депрессии, которая в этих случаях может появляться почти немедленно — уже с первых дней лечения. Шредер сообщает о больной, уко-

229

торой трижды после начала лечения резерпином развивалось депрессивное состояние, повторные же депрессии описывались в литературе многократно. Не все депрессивные состояния, развившиеся во время лечения резерпином, являются непосредственным следствием лечения. Могут наблюдаться и эндогенные (циркулярные) депрессии, начало которых совпало со временем лечения резерпином. Особенно трудно исключить такое совпадение у больных, которые в прошлом перенесли одно или несколько депрессивных состояний, а затем по поводу гипертонической болезни получали резерпин в течение ряда месяцев или лет. Депрессия может быть и реактивной— вызванной внешними событиями, не имеющими никакого отношения к лечению. Все же и у части больных, у которых отсутствует прямая причинно-следственная связь между лечением и развитием депрессии, резерпин ухудшает их психическое состояние. Эта роль резерпина выступает наиболее отчетливо у больных хронической депрессией, состояние которых в течение ряда лет оставалось неизменным и резко ухудшалось после назначения резерпина.

Если речь идет о депрессивной фазе маниакально-депрессивного психоза, инволюционной или реактивной депрессии, которые развились во время лечения резерпином, отмена лечения, естественно, не сопровождается заметным улучшением! состояния больных, течение заболевания подчинено своим собственным закономерностям. В подобных случаях может наблюдаться и дальнейшее ухудшение состояния больных, несмотря на прекращение лечения.

Решение вопроса о том, вызвано ли депрессивное состояние лечением или речь идет о провоцирующем действии резерпина либо о простом совпадении во времени, в каждом отдельном случае может представить значительные трудности. Попытка выделить клинические особенности симптоматики резерпиновой депрессии, отличающие ее от депрессий иной этиологии, не дала положительных результатов. В частности, не подтвердилось указание Йенсена на то, что при депрессии, вызванной резерпином, у больных отсутствует чувство собственной вины. Большинство авторов приходит к выводу, что депрессия, вызванная резерпином, не отличается от депрессивных состояний иной этиологии. Поэтому диагноз может быть установлен с значительной долей вероятности лишь в том случае, если депрессия впервые развилась во время лечения резерпином и закончилась после его отмены. Повторное развитие депрессий после возобновления лечения также говорит о том, что именно лечение явилось причиной заболевания, однако предпринимать такую проверку вряд ли целесообразно. Хотя и до сих пор полностью не разрешен спор о том, явля-

230

ется ли резерпин причиной депрессивного состояния или только провоцирующим фактором, играя роль «пускового механизма», значительная частота депрессий во время лечения резерпином, зависимость между его назначением и отменой с одной стороны и появлением и исчезновением симптомов депрессии с другой делают более вероятным первое предположение, по крайней мере, для части больных.

Дозы резерпина играют существенную роль в возникновении депрессивных состояний. Хотя депрессии могут развиваться и у больных, получающих небольшие дозы резерпина (0,5—0,75 мг в день), все же они развиваются тем реже, чем меньше суточная доза резерпина и чем менее продолжительное время он применяется. Так, Болте и сотр. отметили депрессивные состояния у 31 % больных гипертонической болезнью, получавших более 0,75 мг резерпина в сутки, и только у 7,5% больных, получавших менее 0,5 мг в сутки. Сходные данные получил и ряд других исследователей.

Существенную роль большинство авторов придает особенностям преморбиды. У большинства больных с картиной депрессии, развившейся во время лечения резерпином, в анамнезе имеется наследственная отягощенность: психические заболевания у кровных родственников, депрессивные эпизоды в прошлом или характерологические особенности: тревожность, мнительность, ипохондричность, эмоциональная неустойчивость. Все же следует отметить, что у части больных не удается обнаружить никаких особенностей в личном или семейном анамнезе, тогда как больные, прежде переносившие депрессии, могут лечиться резерпином без осложнений. Отсутствуют и исследования частоты наследственного отягощения, психотических эпизодов в прошлом или особенностей характера у контрольных групп больных, которые получали лечение теми же дозами резерпина и в течение тех же сроков, но остались психически здоровыми. Поэтому роль преморбиды не может считаться доказанной. Пол и возраст больных не играют существенной роли.

Отмечаемое иногда преобладание лиц пожилого возраста (40 лет и более), повидимому, объясняется тем, что резерпин применяется преимущественно при гипертонической болезни, среди больных которой большинство составляют лица старших возрастных групп. Корреляции между гипотензивным действием резерпина и появлением депрессии установить не удалось. Снижение артериального давления обычно наступает задолго до появления первых симптомов депрессии.

Некоторую роль может играть характер заболевания, по поводу которого назначено лечение резерпином. Известно, что при сосудистых заболеваниях головного мозга депрессивные

.состояния возникают нередко и вне зависимости от лечения и описывались еще до начала применения резерпина. Уэлш отметил депрессии только у 2 из 738 больных кожными заболеваниями, лечившихся резерпином, т. е. в 0,27% — значительно реже, чем у больных гипертонической болезнью. Однако такие данные пока приведены лишь в отдельных работах и со поставление частоты депрессий при гипертонической болезни и других заболеваниях (во время лечения резерпином) не представляется возможным.

Механизм развития депрессии остается невыясненным. Общий механизм действия резерпина связывают с его влиянием на обмен моноаминов в мозгу (см. приложение), но частные механизмы, в силу которых у части больных возникает депрессивное состояние, неизвестны.

В зарубежной литературе широко распространены психологические теории, базирующиеся на концепции фрейдизма* Согласно этим взглядам, у больных, привыкших подавлять проявление своих чувств, главным образом, реакций гнева, злобы, агрессии, резерпин устраняет это торможение. Больные опасаются неприятных последствий, которые может вызвать открытое проявление прежде подавляющихся ими эмоций, и у них, как защитная реакция, возникает депрессия. Эти концепции больше основываются на убеждениях их создателей, чем на реальных клинических фактах, с которыми они вступают в противоречие. Непонятно, например, почему депрессия возникает иногда после нескольких лет после назначения резерпина или не исчезает после прекращения его приема, не говоря уже, об отсутствии прямых доказательств, подтверждающих изложенную точку зрения.

Лечение депрессивных состояний, вызванных резерпином, не отличается от лечения депрессивных состояний иной этиологии. Рекомендуются применение стимуляторов ЦНС, антидепрессивных средств, электросудорожной терапии. Следует иметь в виду, что резерпин снижает судорожный порог, и применение электросудорожной терапии может привести к смерти больного, поэтому ее можно применять не ранее, чем через 1—Р/г месяца после отмены резерпина.

Депрессивные состояния, возникающие во время лечения аминазином и другими производными фенотиазина, наблюдаются обычно у психически больных, лечащихся этими препаратами. Так как речь идет о лицах, уже до назначения лечения обнаруживавших психические нарушения, то весьма трудно решить вопрос, идет ли речь о вызванных лечением изменениях или о трансформации картины психического заболевания, при которой на первый план выступают симптомы депрессии, прежде замаскированные более яркими психопатологически-

ми синдромами, например, галлюцинаторно-параноидным. Все же частота развития депрессий, их исчезновение после перерыва в лечении (при этом может вновь появляться сгладившаяся ранее симптоматика, послужившая причиной назначения лечения), а также то обстоятельство, что депрессивные со-

Я! я развиваются и у больных без психических их нарушений в прошлом (например, у больных туберкулезом легких, лечавшихся аминазином), говорят в пользу причинно-следственной связи между приемом аминазина и развитием депрессии. Разумеется, у части больных можно говорить лишь об изменении картины заболевания, — например, при депрессивно-параноидном синдроме, когда исчезают бредовые идеи, но усиливается депрессия. Во всяком случае, не вызывает сомнений способность аминазина усиливать депрессию.

Картина нейролептической аминазиновой депрессии также характеризуется подавленным настроением, чувством тоски, которую больные ощущают почти физически, мыслями о бесперспективности жизни, безнадежности создавшегося положения. Нередко больные, оглядываясь на прошлое, находят в нем массу ошибок, недостойных поступков и т. п., думают о самоубийстве. Хотя такие больные могут принимать лекарства и даже просят врача лечить их более активно, они могут совершать попытки к самоубийству.

У ряда больных наблюдается так называемая «матовая» депрессия или «депрессия под маской спокойствия». В таком состоянии больные могут свободно двигаться, говорить, выражение их лица не свидетельствует об угнетенном состоянии, они могут даже шутить, улыбаться, смеяться, но при этом жалуются на несколько подавленное настроение, «скуку», говорят о неизлечимости заболевания, обреченности, упрекают себя в совершенных в прошлом недостойных поступках. У части больных на первый план выступают жалобы не на тоску, а на утрату чувств, появившееся безразличие к родным, ко всему происходящему, отсутствие чувства сна, аппетита, неспособность радоваться чему бы то ни было («болезненная бесчувственность»; иногда такие депрессии, в которых преобладает не тоска, а неспособность испытывать чувство удовольствия называют ангедоническими). Такие, «спокойные» депрессии очень опасны, так как больные не привлекают к себе внимания окружающих, обманутых их внешним спокойствием, и могут беспрепятственно кончить жизнь самоубийством. В нашей практике было несколько подобных случаев, когда больные, не обнаруживавшие признаков депрессии во время лечения в стационаре и получавшие дома поддерживающую терапию небольшими дозами аминазина, неожиданно для родных покончили с собой.

Так, например, больная М. на протяжении ряда лет страдала галлюциноз-параноидной формой шизофрении, она многократно поступала в психиатрическую больницу, выписываясь каждый раз с незначительным улучшением. На протяжении всего срока заболевания у больной ни в домашней, ни в больничной обстановке не наблюдалось признаков депрессии, она никогда не высказывала мыслей о самоубийстве, не предпринимала никаких попыток такого рода. После очередного стационарирования, во время которого больная проучилась длительный курс аминазина, больная стала значительно спокойней, отмечена дезактуализация бреда. И в этот раз никаких признаков депрессии не выявлено. Однако через 2 дня после выписки из больницы неожиданно покончила с собой, бросившись под поезд. Симптоматика аминазиновых и резерпиновых депрессий сходна между собой. А. Б. Смулевич указывает как на отличия от циркулярной депрессии на начало нейролептической депрессии с явлениями акатизии, выраженную назойливость этих больных, наличие симптомов паркинсонизма, что сближает нейролептическую депрессию с постэнцефалитической. Но и постэнцефалитическая депрессия отличается от нейролептической отсутствием «витального» характера тоски, идей самообвинения, приступообразностью течения. С. Г. Жислин считает специфичным для аминазиновой депрессии близкий к физическому оттенок в жалобах больных на тоску, которую они ощущают как нечто близкое к физическому страданию. Вряд ли эти симптомы можно считать специфическими — картины, наблюдающиеся как при нейролептической депрессии, так и при депрессивных состояниях иной этиологии весьма разнообразны, на них накладываются известный отпечаток и особенности склада личности больных и характер основного заболевания, в ряде случаев указанные особенности могут отсутствовать при нейролептической депрессии и обнаруживаться при депрессивных состояниях иного генеза. К тому же у больных шизофренией нередко невозможно получить подробные сведения об оттенках их самочувствия, вследствие хорошо известной замкнутости и малодоступности многих из них. Поэтому, вряд ли возможно только на основании особенностей психопатологической симптоматики установить причину, вызвавшую депрессию, а тем более решить, каким из лекарств она вызвана. Приведем краткую выписку из истории болезни одной из наших больных. Эта больная, женщина 39 лет, по специальности кондитер, в течение 3-лет испытывала обонятельные галлюцинации, однако продолжала работать, поведение ее не обращало на себя внимания окружающих. Поступила в областную психоневрологическую больницу в состоянии психомоторного возбуждения 28.VI.62 г. В больнице временами наблюдались состояния возбуждения, во время которых крича-

:234

ла, предъявляла нелепые требования — например, дать ей никотиновую кислоту, так как она из желтей хочет стать красной и т. п. Остальное время внешне спокойна, ориентирована, но испытывает наплыв мыслей, обонятельные галлюцинации (запах мертвечины, гари), ощущает как кто-то двигает ее языком, мысленно переговаривается с голосами, утверждает, что может узнавать чужие мысли. Соматически и неврологически здорова. С первого дня получала аминазин до 300 мг в день. Состояние больной начало улучшаться — прекратились состояния возбуждения, вела себя правильно, отрицала наличие галлюцинаций. Однако 10—12 сентября, т. е. через Р/г месяца после начала лечения настроение больной снизилось, она начала жаловаться на тоску, говорила, что на сердце «как будто давит камень», плакала. Перестала общаться с больными, большую часть времени проводила в постели. Больная отмечала, что чувствует потребность все время двигаться, но не в состоянии встать с постели из-за слабости. Соматическое состояние в это время не изменилось. Аминазин был отменен и уже через несколько дней начали появляться периоды временного улучшения настроения, когда больная отмечала, что ей становится легче, «спала тяжесть с сердца». Однако еще в течение 2 недель после отмены лечения общий фон настроения оставался сниженным, больная часто плакала, уединялась, плохо спала по ночам. С первых чисел октября симптомы депрессии сгладились. Отметим, что у этой больной не было назойливости, прилипчивости, а акатизия выражалась только во внутренней потребности в движении, обнаруживалась уже во время депрессии, а не предшествовала ей. Как и депрессивные состояния у соматически больных, вызванные резерпином, так и депрессии, развившиеся у психически больных (главным образом, «шизофренией») после лечения аминазином, могут быстро заканчиваться после прекращения лечения, но могут затягиваться на длительные сроки — месяцы, а иногда на год и более. В этих случаях приходится прибегать к применению антидепрессивных средств, инсулина, электросудорожной терапии (последней — не ранее, чем через 3—4 недели после отмены аминазина, снижающего судорожный порог). Следует иметь в виду, что состояния тревоги и тоскливости во время лечения нейролептическими средствами не всегда являются прямым следствием их фармакологического действия. Они могут явиться реакцией личности на необычное состояние: неприятные соматические ощущения, гиперкинезы и т. п. Механизм возникновения аминазиновой депрессии, как и депрессии, вызываемой резерпином, не изучен.

Второй группой синдромов, возникающих при применении нейролептических препаратов, являются синдромы расстройства сознания, чаще в виде делирия. Клиническая картина делирия не обнаруживает отличий от делириозных синдромов при других заболеваниях: больные дезориентированы в окружающем, испытывают преимущественно зрительные иллюзии и галлюцинации, нередко в виде мелких животных, жуков, пауков, мух, могут наблюдаться также тактильные, реже — слуховые галлюцинации.

Наблюдается двигательное возбуждение, характер которого связан с содержанием галлюцинаций — больные что-то ловят, показывают, спасаются бегством и т. п. — возбуждение имеется почти у всех больных, но напряженность его может быть различной. Могут наблюдаться и комбинированные галлюцинации в виде сцен — обычно из обыденной жизни больных, в которых они являются активными участниками. Эмоциональные нарушения различны — чаще наблюдается боязливое настроение, но может быть также равнодушное отношение к происходящему, эйфория, склонность к шуткам. Глубина помрачения сознания колеблется, могут быть и светлые промежутки, во время которых больные критически оценивают болезненные переживания. Состояние обычно ухудшается к ночи, сон расстроен.

Продромальный период, указывающий на вероятность развития делирия, наблюдается у части больных и характеризуется чувством слабости, снижением побуждений, дрожанием рук или общим тремором, миоклониями, или ригидностью мышц, сухостью слизистых. Однако у большинства больных продромальных явлений отметить не удастся.

В соматическом статусе отмечаются тремор, миоклонии, ригидность мышц, артериальная гипертензия. Нередко соматические изменения обнаруживают значительное сходство с наблюдаемыми при отравлении атропином: покраснение кожи, сухость слизистых, тахикардия, мидриаз и отсутствие реакции зрачков на свет.

Делирий может развиваться как остро, так и исподволь — на протяжении нескольких дней. Продолжительность его невелика, обычно от одного до 5—6 дней, реже затягиваясь до 10—12 дней, выздоровление может наступать как критически, иногда после продолжительного, так и литически. Иногда по миновании делирия в течение ряда дней сохраняется картина Корсаковского синдрома или разидуальный бред. Исход делирия благоприятен, мы обнаружили в доступной нам литературе описание только одной больной, которая во время делирия погибла при явлениях сердечно-сосудистой недостаточности. Воспоминание о перенесенном неполное, изредка наблюдается полная амнезия.

После окончания делирия лечение может быть возобновлено без вредных последствий, но иногда наблюдаются повторные делирии, которые однако тоже кратковременно и быстро заканчиваются после отмены лечения. Обычно возникновение делирия является показанием к перерыву в лечении, однако описаны случаи, когда делирий прекращался, несмотря на продолжение лечения и даже без снижения доз нейролептических средств.

У психически здоровых делириозный синдром обычно возникает при однократном отравлении (которое, впрочем, лишь в исключительных случаях ведет к развитию психоза) или кратковременном приеме больших доз нейролептических средств. Напротив, у психически больных не удается установить постоянной зависимости между дозами и сроком лечения с одной стороны и возникновением делирия с другой. Все же чаще делирий развивается в первые дни лечения и при быстром наращивании доз. Пожилой возраст больных, наличие признаков органического заболевания ЦНС, наличие экзогенных психозов в прошлом делают более вероятным развитие делирия.

Следует заметить, что количество наблюдений, опубликованных в литературе, невелико — делирии описываются значительно реже, чем депрессивные состояния, поэтому все попытки их обобщения по необходимости носят предварительный характер.

Интересно отметить, что в части случаев делириозные состояния возникают у больных, получающих комбинированное лечение нейролептиками и стимуляторами ЦНС или антидепрессивными средствами. Так, Гейманн наблюдал делирий только у больных, лечившихся фазеином, представляющим собой сочетание резерпина с орфенадрином (стимулятор ЦНС с атропиноподобным действием). Делирии развивались на 2—6-й день лечения (у 26 из 51 больного) и прекращались через 1—2 дня, несмотря на продолжение лечения. Автор высказывает предположение, что причиной делирия у этих больных является орфенадрин, а резерпин купирует делирий, когда его действие становится достаточно выраженным (известно, что седативное действие резерпина достигает максимальной выраженности лишь спустя ряд дней). По поводу этого предположения следует заметить, что орфенадрин в терапевтических дозах вызывает только эйфорию, но не делирий, а седативное действие резерпина через 3—6 дней выражено уже достаточно отчетливо. Таким образом, речь может идти лишь о том, что на фоне седативного действия резерпина обычно не токсичные дозы орфенадрина оказываются достаточными, чтобы вызвать психоз. Другие авторы также описывали возникновение дели-

риозных состояний при комбинированном лечении резерпином с орфенадрином (Шнайдер; Граман и сотр.), таксилана, — нейролептическое средство, — с тофранилом (Гельмхен).

Хотя развитие делирия в процессе лечения нейролептическими средствами рассматривается как осложнение, делирий нередко оказывает благоприятное влияние на течение основ* ного заболевания. Подобные наблюдения пока немногочис* ленны, но на наш взгляд представляют значительный интерес. Гельмхен отметил у 6 из 17 больных, перенесших делирий, исчезновение или побледнение психопатологической симптома* тики основного заболевания (шизофрении), в первую очередь, патологических ощущений, тактильных галлюцинаций, двигательного возбуждения и бредовых идей. Больные становились активнее, настроение их повышалось. Такой благоприятный эффект наблюдался у больных с остро развившимся делирием^ тогда как после медленно развивающегося делирия чаще развивалась утомляемость и органический психосиндром с утратой побуждений, аспонтанностью и снижением интеллекта.

Граманн и сотр. вызывали делириозные состояния у больных намеренно с терапевтической целью и получили хороший эффект у всех 10 больных невротической депрессией. У остальных больных (артериосклеротическая депрессия, парано-ид у больного с атрофическим процессом в головном мозгу, эн^ догенная депрессия, алкоголизм, маниакальные состояния,, шизофрения — дефектное состояние) эффект был неопреде-ленным или отсутствовал, но каждая из перечисленных групп состояла из 1—3 больных и оценка эффективности лечения искусственным обострением психоза при этих состояниях преждевременна.

Картины помрачения сознания, возникающие в процессе лечения нейролептическими средствами, не исчерпываются делириозными состояниями. Могут наблюдаться также состояния возбуждения с расстройством ориентировки в окружаю* щем и последующей амнезией, напоминающие сумеречные состояния.

Такие состояния мы наблюдали у больного С-ва, 25 лет, лечившегося в Читинской областной психоневрологической больнице по по^оцу шизофрении. Давность заболевания около 2-х лет, в прошлом дважды стационарировался в психиатрические больницы. Последнее поступление—21.VII. 59 г. после кратковременной ремиссии, наступившей после лечения инсулиношоковой терапией и аминазином. Дома получал поддерживающие дозы аминазина (50 мг в день), однако уже через Р/г месяца после выписки из •больницы перестал разговаривать, не спал ночами, отказывался от еды. В больнице первое время был недоступен, гримасничал, с кем-то переговаривался, отмечались резкие немотивированные смены настроения. Получал аминазин до 600 мг в день, состояние постепенно улучшалось. С начала октября 1959 года больной спокоен, беседует с врачом и больными, соблюдает правила больничного режима, читает книги, галлюцинаций и бреда

не обнаруживает. Остается несколько вялым, недостаточно критичным. Доза аминамина? уменьшена до 200 мг в день. На фоне неупорядоченного поведения 15.XI.1958 г. у больного внезапно развилось состояние бессмысленного двигательного возбуждения — вскочил с постели, рвался к дверям, бил окружающих, плевался. Все это проделывал молча, не реагировал на обращенную к нему речь. Такое состояние длилось около часа. Уснул после введения амиталя, а по пробуждении ничего не помнил о случившемся. Лечение продолжали и через 10 дней повторилось аналогичное состояние: больной внезапно побледнел, появилось обильное слюнотечение, резкая тахикардия (до 160 в 1 мин), взгляд бессмысленный, на обращение к нему не реагирует. Двигательное возбуждение в этот раз было менее выраженным. Через 1 час (после введения амиталя) уснул, по пробуждении снова полностью амнезировал случившееся. Аминазинотерапия отменена, и подобные состояния не повторялись.

Во время лечения нейролептическими средствами могут наблюдаться и психозы с более сложной структурой, не укладывающиеся в рамки определенного синдрома. Так, Ланг описал больного шизофренией (псевдоневротическая форма), у которого в первую неделю лечения хлорпромазином (аминазином), а затем трифторперазином развились слабость, дизартрия, атаксия, диплопия, деперсонализация, слуховые галлюцинации и бредовые идеи преследования, под влиянием которых больной бежал из больницы. Психоз длился 7 дней и после его прекращения отмечалась частичная амнезия на период психоза. Броули наблюдал — обычно в первые дни лечения производными фенотиазина — у психически здоровых людей психозы, характеризовавшиеся двигательным беспокойством, порой с агрессивностью, многоречивостью, бредовыми идеями преследования, стремлением к путешествиям. Во время психоза, продолжавшегося от 2—3 до 7 дней, у больных не отмечалось выраженных признаков помрачения сознания, но после прекращения психоза они обычно обнаруживали полную или частичную амнезию на этот период, — свидетельство того, что сознание их во время болезни было нарушено.

Помимо депрессивных состояний и синдромов нарушения сознания во время лечения нейролептическими средствами могут наблюдаться и другие психические нарушения — кратковременная деперсонализация, чувство физического благополучия, не сопровождающееся изменениями соматического состояния, остро развивающиеся маниакальные состояния, порой не отличимые от маниакальной фазы маниакально-депрессивного психоза, состояния кататонического ступора с мутизмом и восковидной гибкостью (в том числе у психически здоровых), превращение навязчивостей в бредовые идеи, параноидные реакции с психомоторным возбуждением на фоне ясного сознания. Все эти состояния кратковременны, продолжаются от нескольких часов до нескольких дней и заканчиваются выздоровлением, если речь идет о психически здоровых людях, или

возвращением к исходному состоянию, если речь идет о психически больных. Особый интерес представляют истериформные состояния, описанные Деле и сотр., главным образом при применении стеметила (прохлорперазкна). У больных развиваются приступы каталепсии или припадки, напоминающие большие истерические припадки с сухожильной гиперрефлексией, разнообразными изменениями чувствительности, тонуса мышц, вегетативными нарушениями. В поведении больных отмечаются черты пуэрилизма, сужение сознания. Все эти симптомы возникают чаще после волнения, нестойки, могут быть устранены — по крайней мере на время, — внушением или усилием воли самих больных. Вместе с тем такие состояния развиваются у людей, никогда прежде не обнаруживавших истерических черт характера, и нередко исчезают после уменьшения дозы стеметила или после ее увеличения. В последнем случае некоторые гиперкинезы и судороги, прежде поддававшиеся внушению, сменяются выраженным синдромом паркинсонизма. Эти «истериформные» нарушения не требуют прекращения лечения и даже являются прогностически благоприятным признаком.

Интерес их заключается, главным образом, в том, что картина, сходная с истерией, может быть вызвана с помощью лекарств и является как бы этапом в развитии органического (паркинсонического) синдрома.

Судорожные припадки наблюдаются во время лечения нейролептическими средствами (чаще резерпином) сравнительно редко, обычно в первые недели лечения. У части больных речь идет об учащении и прежде наблюдавшихся припадков или о появлении вновь припадков, прекратившихся за несколько лет до назначения нейролептиков под влиянием*м противосудорожных средств. Однако судорожные припадки могут возникать и впервые у лиц, никогда ими не страдавших. Припадки обычно не являются показанием к прекращению лечения, они проходят, несмотря на его продолжение (или, — если имело место только учащение припадков, — вновь урежаются) и не возобновляются в дальнейшем.

Не установлено сколько-нибудь заметной разницы в частоте и характере психических нарушений в зависимости от того, какое нейролептическое средство применено для лечения. Сведения о психических нарушениях, вызываемых производными бутирофенона, пока немногочисленны и не дают возможности обобщения, но, по-видимому, не отличаются от нарушений, вызываемых резерпином и производными фенотиазина.

Механизм возникновения психических нарушений, вызываемых нейролептическими средствами, как и механизм благоприятного' влияния некоторых из этих нарушений на течение

основного заболевания остается неясным, что вполне естественно, если учесть, что механизм их терапевтического эффекта, несмотря на громадное количество исследований, также выяснен недостаточно. Из числа так называемых транквилизаторов, психические нарушения нередко возникают при передозировке амизила (бенактизина). Это послужило основанием для применения его в качестве психотомиметика, поэтому мы приводим описание этих нарушений в разделе, посвященном экспериментальным психозам.

Другой широко применяющийся транквилизатор — мепро-тан (мепробамат, андаксин), не вызывает психических нарушений, но может вести к развитию привыкания. Мы встретили лишь единичные описания больных, которые добровольно увеличивали бы дозу, доводя ее до доз, намного превышающих терапевтические. Однако при прекращении приема меп-робамата, особенно, если он применялся длительно и в больших дозах, а отнятие лекарства было быстрым — развивается картина абстиненции. Она характеризуется головными болями, слюнотечением, бессонницей, чувством тревоги, раздражительностью, иногда наблюдаются большие судорожные припадки. При более медленном снижении доз явления абстиненции обычно отсутствуют, а после прекращения лечения отсутствует влечение к приему препарата. Однако эти оптимистические данные должны оцениваться с осторожностью. Хорошо известно, что многие средства широко пропагандировались как совершенно безопасные и лишь через ряд лет, когда их способность вызывать токсикоманию не вызвала сомнения, начинали принимать меры к ограничению свободной продажи такого лекарства, что не всегда давало желаемый эффект. Уже сейчас мепробамат получил широкое распространение в ряде зарубежных стран — так в Дании с населением в 4¹/_г миллиона человек за 1958 год было продано более 60 миллиардов таблеток мепробамата.

Лане приводит описание больного — хронического алкоголика, который начал принимать мепробамат вместо алкоголя, постепенно увеличивал дозы до 20—25 таблеток в день (около 10 г), а когда через 6 месяцев прекратил прием, у него развилась тяжелая абстиненция с судорожным припадком и последующими галлюцинациями слуха.

Подобные примеры — пусть пока единичные — заставляют с осторожностью относиться к назначению мепробамата.

В последние годы появились и единичные сообщения о том, что длительный прием другого транквилизатора — либрия — также может вести к развитию абстиненции после прекращения лечения.

Все эти данные ни в коей мере не умаляют терапевтической ценности как нейролептических средств, так и транквилизаторов и не могут явиться основанием для ограничения их применения. Однако возможность серьезных осложнений, в частности нарушений психики, делает необходимым тщательное наблюдение за больными, получающими это лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галенко В. Е., Кузнецова О. Н. — Ж. невропат, психиатр., 1963, № 1, стр. 80.
2. Жислин С. Г. — Ж. невропат. психиатр., 1962, т. 62, стр. 161.
3. Коган С. И. — В сб. Вопр. психиатр, невропат, вып. 6, Л., 1959, стр. 259.
4. Левин В. Г. — Ж. невропат, психиатр., 1960, № 5, стр. 602.
5. Смуглевич А. Б. — Ж. невропат, психиатр., 1959, № 8, стр. 9811
6. Смуглевич А. Б. — Ж. невропат, психиатр., 1961, т. 61, стр. 236.
7. Тарасов Ю. К. — Ж. невропат, психиатр, 1958, № 2, стр. 234.
8. Ashor R., Hanso N., Gifford R. — J. A. M. A., 1955, v. 159, p. 841.
9. Alema G., Giannioti G., Rosadini G. — Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1961, v. 37, p. 1037.
10. Alema G., Giannioti G., Rosadini G. — Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1961, v. 37, p. 1040.
11. Ay d F. — Amer. J. Psychiat., 1956, v. 113, p. 16.
12. Barsa J., Kline N. — J. A. M. A., 1955, v. 158, p. 110.
13. Barsa J., Kline N. — Amer. J. Psychiat., 1956, v. 112, p. 684.
14. Baruk H., Laune y J., Conte C, Basset P. — Ann. Med. psychol. 1958, v. 116/11, p. 141.
15. Berry R., Kamin S h., Kline A. — U. S. Armed For. Med., J., 1958, v. 9, p. 745.
16. Boile E., Marc - Aurele J., coll. — Canad. Med. Ass. J., 1959, v. 80, p. 291.
17. Boyd L, Cammer L. coll. — J. A. M. A., 1958, v. 168, p. 1839.
18. Broglie M., Jorgensen G. — Dtsch. med. Wschr., 1954, Bd. 79, S. 1564.
19. Broussolle P., Jouviet M., Rosier Y. — Ann. med. psychol., 1959, v. 117, p. 151.
20. Cieslak G. — Nervenarzt, 1960, Bd. 31, S. 102.
21. Delay J., Deniker P. — Acquis, med. recentes Paris. Flammarion., 1958, p. 205.
22. Dickel H. a Dixon H. — J. A. M. A., 1957, v. 163, p. 422<
23. Doyle A., Smirk F. — Lancet, 1954, v. 1, p. 1096.
24. Essig C, Ainslie J. — J. A. M. A., 1957, v. 164, p. 1382.
25. Ewing J., Haizlip T. — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 114, p. 835.
26. Faucett R., Litin E., Achor R. — Arch. Neurol. Psychiat., 1957, v. 77, p. 513.
27. Feinblatt Th., Feinblatt H., Ferguson E. — J. A. M. A., 1956, v. 161, p. 424.
28. Feinert C — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 115, p. 547.
29. Ford R., Moyer J. — Postgrad. Med., 1958, v. 23, p. 41.
30. Freise E. — N. Engl. J. Med., 1954, v. 251, p. 1006.
31. Gahagan L. — Dis. Nerv. Syst, 1957, v. 18, p. 390.
32. Genest J., Adamkiewicz L., Robillard R., Tremblay G. — Canad. Med. Ass. J., 1955, v. 72, p. 483.

33. G r a h m a n n H., P e t e r s U. H._f — Nervenarzt, 1962, Jg. 33, S. 398.
34. G r e e n b e r g R., J o s e p h E. — J. Mt. Sinai, Hosp., 1962, v. 29, p. 165.
35. H a r r i s T. — Amer. J. Psychiat., 1957, v. 113, p. 950.
36. H e i m a n n H. — Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat., 1959, v. 84, p. 336.
37. H e l m c h e n H. — Arch. Psychiatr. und Z. Neurol., 1961, Bd. 202, S. 395.
38. H i o b J., H i p p i u s H. — Med. Klin., 1955, Bd. 50, S. 1746.
39. H i p p i u s H. — Internist, 1960, Bd. 1, S. 453.
40. H o u i s t e r L. — N. Engl. J. Med., 1957, v. 257, p. 170.
41. H o l l i s t e r L., M o t z e n b e c k e r F., D e g a n R. — Psychopharmacologia, 1961, v. 2, p. 63.
42. J e n s e n K. — Acta psychiat. neurol. Scand., 1959, v. 34, p. 195.
43. K a s s I., B r o w n E. — J. A. M. A., 1955, v. 159, p. 1513.
44. K l i n e N., B a r s a J., G o s l i n e E. — Dis. Nerv. Syst., 1956, v. 17, p. 352.
45. L a a n e C — T. norske Laegeforen, 1960, v. 80, p. 15.
46. L a n g A. — Amer. J. Psychiat., 1961, v. 117, p. 939.
47. L e m i e u x G., D a v i g n o n A., G e n e s t J. — Canad. Med. Ass. J., 1956, v. 74, p. 522.
48. L i t i n E., F a u c e t t R., A c h o r R. — Proc. Mayo Clin, 1956, v. 31, p. 233.
49. L o c k e t S. — Brit. Med. J., 1955, p. 1, p. 809.
50. L e f f l e r W., E s s e l l i e r A., P r o t t F., W e g m a n n A. — Schweiz., Med. Wschr., 1953, Bd. 83, S. 1012.
51. M a c k e n z i e - v a n d e r N o o r d a a M. — Neerland Tijdschrift Geneesk., 1956, v. 100, p. 1003.
52. M a h r e r P., B e r g m a n P., E s t r e n S. — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 115, p. 337.
53. M a y R. H. — Amer. J. Psychiat., 1959, v. 115, p. 1119.
54. M o o r e J. M a r t i n E. — Lancet, 1955, p. I, № 6874, p. 1126.
55. M o r s i n g C. — Svensky Lak, Tidn., 1961, Bd. 58, S. 3459.
56. M u l l e r D., G l a d t k e E. — Psychiat. Neurol, med. Psychol., 1962, Jg. 14, S. 54.
57. M u l l e r J., P r y o r W., G i b b o n s J., O r g a i n E. — J. A. M. A., 1955, v. 9, p. 836.
58. N i c k J. — Bull. Soc. Med. Hop Paris, 1955, v. 71, p. 884.
59. N i e d e r m e y e r E. — Klin. Med., 1956, Bd. 11, S. 280.
60. P l a l l R., S e a r s H. — Lancet, 1956, p. I, p. 401.
61. R e i s n e r H. — Wien. klin. Wschr., 1956, Bd. 68, S. 872.
62. R i s e r M., G e r a u d J., G a y r o l L. — Toulouse med., 1958, v. 59, p. 92.
63. R i s e r M., G a y r o l L., R o u x G. — Ann, med. psychol., 1961, v. 2, p. 324.
64. R i s e r M., G a y o r l L., coll. — Ann. Med. psychol., 1959, v. 117, p. 150.
65. S c h w e r - F o n e r G., O g l e W. — Canad. Med. Ass., J., 1956, v. 74, p. 526.
66. S c h n e c k J. — Amer. J. Psychiat, 1958, v. 115, p. 78.
67. S c h n e i d e r G. — Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat, 1959, v. 84, p. 329.
68. S c h r o e d e r R., P e r r v H. — J. A. M. A., 1955, v. 159, p. 839.
69. S h e r N. — Amer. J. Psychiat., 1962, v. 118, p. 746.
70. S i m k 6 A. — Medizinische, 1958, Bd. 47, S. 1927.
71. S m i r k F., M c Q u e e n E. — Lancet, 1955, p. 11, p. 115.
72. S t o u g h A. — J. A. M. A., 1958, v. 166, p. 882.
73. V a u g h a n G., L e i b e r m a n D., C o o k L. — Lancet, 1955, p. 1, p. 1083.

74. Waldrop F., Robertson R., Vourlekis A. — Compr. Psychiat., 1961, v. 2, p. 96.
75. Wallace D. — Lancet, 1955, v. 269, p. 116.
76. Welsh A. — J. Indian Med. Assoc., 1959, v. 6, p. 2609. ^
77. WHO — Technical report series, № 116, Geneva, 1957.
78. Wolf J. — Amer. J. Psychiat., 1960, v. 116, p. 595.

*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы привели описание симптоматики и течения психозов, вызываемых некоторыми лекарствами. Каковы же общие выводы, которые могут быть сделаны на основании изучения этих психозов?

В первую очередь мы хотели бы остановиться на вопросе о специфичности психопатологических симптомов. Вопрос этот не нов, он неоднократно обсуждался в литературе прошлых десятилетий, но сохранил свое значение и поныне. Ответ на него имеет не только теоретическое значение, но и большой практический смысл. Если, как полагал один из основателей современной психиатрии Э. Крепелин, специфические психопатологические симптомы и синдромы существуют, значит следует более тщательно изучать оттенки, особенности этих симптомов, чтобы иметь возможность по клинической картине судить о причине заболевания. Если же специфичных симптомов и синдромов не существует, то такие поиски являются лишь бесплодной тратой времени и энергии, а психопатология должна утратить свое значение основного метода диагностики психических заболеваний.

Само слово — «специфичный» указывает на то, что речь должна идти о признаках или их особенностях, встречающихся только при одном заболевании. Поэтому термин «относительная специфичность», иногда употребляемый в литературе, кажется нам неправильным, заключающим в себе внутреннее противоречие. Многолетние поиски таких симптомов не привели к положительным результатам. Пример лекарственных психозов ясно показывает, что самые различные симптомы могут быть вызваны одним и тем же этиологическим фактором и наоборот — различные вещества вызывают одни и те же симптомы. За последние годы появился целый ряд ранее неизвестных науке веществ, но не прибавилось ни одного нового симптома, который не встречался бы при ранее известных психических заболеваниях. Пожалуй, единственным примером «специфичного» или патогномоничного симптома оста-

ется симптом инородного тела во рту, описанный при отравлениях тетраэтилсвинцом. Однако и этот симптом может встречаться при других заболеваниях — он описан, например, при психозах, вызванных дитраном (см. 2-ую часть этой книги). За последние годы мы наблюдали 4-х больных с ярко выраженным симптомом инородного тела во рту и ни у одного из них заболевание не было вызвано отравлением тетраэтилсвинцом. У 1-ой больной этот симптом появился после тяжелой черепно-мозговой травмы, у второго — после отравления угарным газом, у третьей, осмотренной амбулаторно, причина заболевания осталась не выясненной, но роль тетраэтилсвинца была полностью исключена, наконец, у 4-й больной психоз был вызван синтомицином.

Безуспешность поисков патогномичных симптомов привела к тому, что стали говорить об особом характере не отдельных симптомов, а целых синдромов, иногда добавляя к этому особенности течения и исхода. Однако и в этом случае дальнейшее исследование если и дало какой-нибудь результат, то скорее обратный. Так раньше маниакальный синдром при акрихиновых психозах можно было сравнивать только с маниакальным синдромом при циркулярном психозе, а среди лекарств акрихин оставался единственным средством, вызывавшим маниакальные состояния. За последнее время отмечено появление маниакальных синдромов у больных, получающих лечение тофранилом, изониазидом или ингибиторами моноаминоксидазы. В отношении тофранила проф. М. Г. Гольденберг достаточно убедительно показал, что речь идет не о переходе под влиянием лечения тофранилом депрессивной фазы в маниакальную, а об экзогенной мании, причиной которой является тофранил. При этом ни по симптоматике, ни по течению не удается часто отграничить такие экзогенные мании от маниакальной фазы циркулярного психоза. То же самое относится и к лекарственным депрессиям, которые могут быть неотличимыми от депрессивной фазы циркулярного психоза, характеризуясь чувством тоски, двигательной и речевой заторможенностью, замедлением течения мыслей, мыслями о ненужности жизни, о самоубийстве, идеями самообвинения, а затяжное течение этих депрессий может еще более увеличивать сходство, делая дифференциальный диагноз практически невозможным. Психические нарушения, вызываемые, в первую очередь, стимуляторами ЦНС, нередко обнаруживают значительное сходство с шизофренией, делириозные состояния, вызываемые атропином и рядом других лекарств, неотличимы от делириозных состояний при инфекциях и других — не лекарственных — интоксикациях. Каждый из этих вопросов более подробно рассмотрен в разделах, посвященных этим лекарст-

246

вам. Здесь же мы отметим, что во всех этих случаях речь идет о трудности отграничения лекарственных психозов от психических заболеваний иной этиологии. Еще более трудным часто практически невозможным, является решение вопроса о том, какое из лекарств явилось причиной психоза. Разумеется, в ряде случаев диагноз не вызывает сомнений, но во всех подобных случаях он основывается лишь на факте непосредственной связи между приемом лекарства и возникновением психических нарушений, либо на признаках, лежащих за рамками психопатологического анализа (напр., на определении концентрации брома в крови при психозах, вызванных отравлением бромом). Можно найти целый ряд работ, в которых описываются особенности психических нарушений, вызванных тем или иным лекарством, но как только вопрос ставится иначе — достаточно ли этих особенностей, чтобы установить причину заболевания, как подавляющее большинство исследователей дает на него отрицательный ответ.

Таким образом, опыт последних десятилетий, в частности, изучение психических нарушений, вызванных вновь появившимися лекарственными средствами, показал, что надежда

Крепелина на то, что будут найдены психопатологические симптомы, характеризующие каждую отдельную инфекцию или интоксикацию, не оправдалась. Не подтвердилась и вторая теория, противопоставлявшаяся взглядам Крепелина — теория Бонгеффера. Но неправильным в ней оказалось не указание на сходство психических нарушений, вызываемых различными причинами (эта точка зрения подтвердилась), а попытка отграничить экзогенные типы реакций от эндогенных психозов.

Пример лекарственных психозов показывает, что экзогенный фактор, — в данном случае лекарство — может вызвать любой синдром, в т. ч. и «эндогенный», явиться причиной как кратковременных, так и затяжных психических нарушений.

Поскольку не удалось установить зависимости между картиной психоза и строением вещества, вызвавшего этот психоз, привлек к себе внимание вопрос о роли дозы и темпа действия токсического фактора.

Изучение лекарственных психозов показывает, что одной интенсивностью интоксикации невозможно объяснить возникновение психического заболевания. Многочисленные исследования, проведенные при различных лекарственных психозах, показали, что доза лекарств, вызывающая психические нарушения у одного человека, не ведет к заметным изменениям поведения у другого. Это особенно отчетливо заметно при сравнении действия одной и той же дозы лекарств на психически и соматически здоровых людей и на психически больных. По-

следие, особенно больные шизофренией, нередко не дают видимой реакции на прием доз, безусловно токсичных для психически здоровых людей.

Поскольку лекарственные средства назначаются больным, страдающим тем или иным соматическим заболеванием, тяжесть которого естественно различна у разных больных, можно было предположить, что у более ослабленных больных для возникновения психоза может потребоваться меньшая доза лекарства и наоборот. Однако это предположение опровергается наблюдениями, устанавливающими отсутствие корреляции между выраженностью соматического заболевания и дозой препарата, ведущей к развитию психоза.

Не удалось также отметить и зависимости между психозом и длительностью применения того или иного медикамента. Иногда психические нарушения возникают уже в первые дни после начала лечения, тогда как в других случаях они появляются после длительного, в течение ряда месяцев, применения массивных доз того или иного препарата. Наконец, у большинства больных психические нарушения вообще не наступают, хотя и дозировки и сроки лечения у них не меньше, а порою и больше, чем у больных, у которых развиваются психические нарушения.

Таким образом, можно сказать, что одна только сила внешней вредности, равно как и интенсивность ее воздействия не могут объяснить возникновение психозов. Должны быть налицо определенные особенности в организме человека, которые облегчают или делают возможным развитие психозов. Это положение в его общем виде фактически не встречает возражений.-

Однако вопрос о том, каковы же те особенности, которые способствуют или, наоборот, затрудняют возникновение психических нарушений, остается неясным до настоящего времени. Изучение с этой целью наследственной отягощенности, характерологических особенностей личности, общего соматического состояния и т. п. не дало положительных результатов. По-видимому, объяснения надо искать в первую очередь в особенностях обменных процессов, однако эта сторона вопроса разработана очень мало.

Можно лишь отметить, что порог индивидуальной чувствительности различен не только у разных лиц, но колеблется у одного и того же человека, иногда на протяжении короткого промежутка времени. Так, описывавшийся нами в главе 6-ой М-в, у которого развились деперсонализационные явления после однократного приема фенамина, несколько раз принимал ту же дозу фенамина и прежде, в таких же условиях, без видимых последствий.

Состояние его здоровья в этот промежу-

ток времени также не изменилось. Причины этих колебаний чувствительности неизвестны.

Однако отсутствие постоянной корреляции между дозой и сроком действия лекарства и развитием психических нарушений вовсе не означает, что дозировка вводимых в организм лекарственных веществ не играет существенной роли. При прочих равных условиях, чем выше доза лекарства, тем вероятнее возникновение психоза, тем у большего процента лиц, получивших эту дозу, развиваются психические нарушения. Можно полагать, что при значительной передозировке можно найти такие дозы лекарства, которые вызовут психоз у любого человека. Такая психотогенная, по выражению М. А. Гольден-берга, доза весьма различна для разных людей. Так, если все здоровые люди, наблюдавшиеся нами, давали выраженную картину делирия после приема 10 мг атропина, то больные шизофренией, принимавшие 10—20 мг и более атропина, обнаруживали лишь легкую сонливость, несмотря на то, что изменения ширины зрачков, частоты пульса, сухость слизистых были выражены у них в такой же степени, как у здоровых. Однако, если доза, способная вызвать психические нарушения, превышена, то картина психоза обнаруживает значительное сходство у лиц разного возраста, пола, с различными характерологическими особенностями, физически и психически здоровых, соматических или психически больных. Все особенности личности как бы «смываются» при этом психотогенной дозой лекарства, которая вызывает у разных людей однотипные психические нарушения. Дальнейшее увеличение дозы нередко не оказывает сколько-нибудь существенного влияния на картину психоза, которая остается одинаковой и при меньших и при больших дозировках — при условии если психотогенная доза была превышена, — если только не появляются опасные для жизни симптомы; так, тот же атропин вызывает картину делирия или сумеречного состояния, быстро сменяющуюся глубоким сном или комой, в дозах, варьирующих в чрезвычайно широких пределах — от 10 до 250 мг. Однократная передозировка (имея в виду прием психотогенной дозы) или резкое увеличение обычной дозы ведет к сходным изменениям не только у разных лиц, но и при приеме различных лекарств: атропина, кофеина, стрептоцида, амфетаминов и др. Во всех этих случаях развиваются либо судорожные припадки, либо кратковременные состояния помрачения сознания типа делирия и-ли сумерек, быстро заканчивающихся выздоровлением, если только прием чрезмерной дозы не повлек за собой гибели больного.

Выше мы отмечали отсутствие специфичной для каждого отдельного лекарства психопатологической симптоматики. Од-

249

нако, наряду с общими чертами существуют симптомы и синдромы, хотя и не специфичные, но характерные для различных групп лекарственных веществ. Эти различия могут обнаруживаться уже при острых отравлениях. Они проявляются в том, что некоторые лекарства, как например бром, снотворные, чрезвычайно редко вызывают собственно психозы при однократных передозировках, — при этом обычно развиваются лишь оглушение или кома, тогда как другие лекарства — например, атропин, ведут к развитию психоза с значительным постоянством. Следует отметить, что относительно части лекарств трудно судить о их действии при острой передозировки, т. к. такие случаи возникают либо при случайном отравлении, либо при попытке к самоубийству. В большинстве же случаев лекарственные психозы развиваются у людей, которым лечение назначено врачом, и, следовательно, дозы остаются в пределах терапевтических.

Более отчетливо характерные черты действия различных лекарств обнаруживаются при длительном приеме терапевтических доз. Акрихин, антидепрессивные средства, изониазид чаще вызывают состояния возбуждения или маниакальные состояния, нейролептические средства (резерпин, аминазин) с наибольшей частотой ведут к развитию депрессивных состояний, амфетамин и прелюдии вызывают преимущественно галлюцинаторно-параноидные синдромы на фоне ясного сознания, бром и барбитураты — делирий и псевдопаралитический синдром. Для некоторых лекарств, как например, антабус, кортизон и АКТГ, не удастся установить характерных синдромов, можно говорить лишь о полиморфизме вызываемых ими психических нарушений.

При длительном приеме, особенно небольших доз, можно уловить и влияние особенностей личности на картину психоза. Это влияние, отмечаемое не всегда, может выражаться как в том, что обострение характерологических черт является основным проявлением психических нарушений (например — усиливается раздражительность, ипохондричность, подавленное настроение и т. д.), так и в том, что содержание патологических переживаний отражает страхи, надежды и опасения, беспокоившие человека до начала психоза.

Можно отметить сходство между психозами, вызываемыми препаратами, характер действия которых на ЦНС, в первую очередь, на вегетативные центры, одинаков. Так, различные снотворные средства, бром, т. е. средства, угнетающие ЦНС, вызывают неотличимые друг от друга психические нарушения. Близки к ним и изменения, вызываемые веществами с преимущественно симпатолитическим (аминазин) или парасимпатотоническим действием (резерпин). В то же время стимулято-

ры ЦНС, антидепрессивные средства, оказывающие преимущественно симпатотоническое действие, и атропин, благодаря своему антихолинергическому эффекту вызывающий относительное преобладание симпатического тонуса, ведут к изменениям нередко прямо противоположного характера. Если в первом случае преобладают вялость, затруднение процессов мышления, ухудшение памяти, подавленное настроение, то во втором на первый план выступают усиление активности, иногда повышенное настроение, яркая продуктивная психопатологическая симптоматика, — галлюцинации, иллюзии, бредовые идеи и т. п. По-видимому, можно говорить о различиях не между отдельными интоксикационными психозами, а о том, что группы веществ, воздействующие на одни и те же системы головного мозга, вызывают психозы сходные между собой, но отличающиеся от психозов, вызываемых другими веществами, воздействующими на иные системы головного мозга.

Однако эти различия выступают только при сопоставлении синдромов, характерных для той или другой группы лекарств. В каждом же отдельном случае вещества, различные по своим фармакологическим свойствам, могут вызывать одинаковые психические нарушения. Так, делириозные состояния могут быть вызваны как снотворными, бромом, нейролептическими средствами, так и кофеином, фенамином, атропином, тофранилом.

Лекарственные психозы, вызванные однократной передозировкой, почти без исключений кратковременны, заканчиваются* через несколько часов или в течение суток, лишь изредка затягиваясь до нескольких дней. Психозы же, связанные с длительным приемом лекарств, могут быть как кратковременными, так и продолжительными. В доступной нам литературе отмечено только отсутствие связи между продолжительностью психоза и суточной и общей дозировкой принятого лекарства. Наш собственный опыт, как и ознакомление с историями болезни, приводимыми в работах, посвященных лекарственным психозам, заставили нас сделать вывод, что продолжительность лекарственного психоза в значительной степени зависит от того, продолжается ли и как долго прием лекарства, послужившего причиной психических нарушений, после их возникновения. Если лечение продолжают и после появления психических нарушений, то лекарственные психозы, как правило, не заканчиваются как обычно в течение одного-двух дней, но продолжают и даже обнаруживают тенденцию к нарастанию тяжести психических нарушений. Чаще это бывает тогда, когда нарушения психики в первые дни выражены незначительно и могут быть просмотрены врачом, или ког-

да не возникает предположения о связи между лечением и появлением психических нарушений (особенно, если способность-лекарства вызвать психозы врачу неизвестна). Мы могли на основании собственного опыта убедиться, что врачи нередко ищут причину психоза только в основном заболевании, по поводу которого лечится больной, не придавая самому лечению никакого значения или даже расценивая появление признаков психоза, как показатель недостаточной эффективности лечения, что ведет вместо отмены к увеличению дозы лекарства.

Если больные в течение некоторого времени продолжали прием лекарства, вызвавшего психические нарушения, и после возникновения этих нарушений, то и отмена лечения не всегда ведет к быстрому выздоровлению. Именно в этом случае, т. е. когда больные с уже развившимся психозом продолжают принимать лекарство, развиваются по нашим наблюдениям затяжные психозы, продолжающиеся недели или месяцы, несмотря на прекращение лечения. Описания таких больных приведены в соответствующих главах. Разумеется, нельзя утверждать, что причиной затяжного течения психоза является только один фактор — продолжающееся действие вредности, вызвавшей психоз, после его начала, — и что в подобных случаях всегда развиваются затяжные психозы. В литературе описаны больные, у которых психические нарушения быстро исчезали после прекращения приема лекарства, несмотря на то, что они продолжали принимать это лекарство на фоне начавшихся психических нарушений. Однако то обстоятельство, что длительные психозы наблюдались нами только у тех больных, которым лечение не было своевременно прекращено, и что мы обнаружили такую же зависимость, анализируя истории болезни, приводимые в литературе, заставляет нас предположить, что продолжение лечения после начала психоза является одним из важных факторов, способствующих развитию затяжных лекарственных психозов.

Поэтому мы считаем совершенно неоправданной содержащуюся в некоторых работах рекомендацию продолжать лечение, несмотря на то, что оно привело к появлению психических нарушений. Такая мера может быть оправдана лишь в тех случаях, когда продолжение лечения диктуется жизненными показаниями. Если психические нарушения исчезают, несмотря на продолжение лечения, то наиболее вероятно, что они были вызваны не лекарством, а иной причиной — в большинстве случаев, основным заболеванием, по поводу которого* назначено лечение. Связь психоза с приемом лекарства в равной мере сомнительна, когда психические изменения длительно сохраняются, хотя лечение было сразу же прекращено.

Таким образом, интоксикационный психоз сам изменяет ре-

активность организма. Одни и те же дозы и сроки приема лекарства вызывают кратковременные психозы, если лечение прервано сразу после появления психических нарушений, и продолжительные психозы, если лекарства принимаются после начала психоза.

Об изменении под влиянием психоза чувствительности организма к лекарству свидетельствуют и наблюдения, в которых прием обычной дозы лекарства вскоре после окончания вызванного им интоксикационного психоза вновь ведет к психическим нарушениям или к необычной по силе реакции. Мы упоминали о подобных экспериментах в главе об атропиновых психозах. О повышенной чувствительности к лекарству свидетельствуют и многочисленные наблюдения, в которых возобновление приема того или иного препарата быстро вело к рецидиву уже закончившегося психоза.

Наблюдается ли такое повышение чувствительности организма только при лекарственных психозах, или оно может быть прослежено и при других психических заболеваниях? Ответ на этот вопрос затрудняется тем, что при большинстве психических заболеваний невозможно установить точный срок прекращения действия фактора, явившегося причиной психоза, даже если этот фактор известен. Мы поэтому пытались проверить правильность выдвигаемого нами положения на больных алкогольными психозами. Эти психозы наблюдаются часто и при них нередко можно установить сроки как появления психических нарушений, так и прекращения приема алкоголя. При этом выявилась в основном та же картина, что и при лекарственных психозах: больные, стационарированные сразу же после появления психоза (и, следовательно, лишенные алкоголя), поправляются, как правило, через один-три дня, тогда как больные продолжавшие пить после начала психоза, нередко дают более затяжные психозы. При этом длительность и тяжесть злоупотребления алкоголем в период предшествовавший психозу, степень алкогольной деградации, возраст больных, их соматическое состояние и перенесенные в прошлом заболевания одинаковы в обеих группах и не могут объяснить затяжного течения алкогольных психозов у одной части больных и быстрого выздоровления у другой. Хорошо известно, что многие больные, злоупотреблявшие алкоголем в течение многих лет и не обнаруживавшие признаков психоза, в дальнейшем (после перенесенного психоза) начинают повторно поступать в психиатрические больницы, порой после каждого алкогольного эксцесса. Мы наблюдали ряд больных, перенесших алкогольный психоз, у которых в дальнейшем даже однократный прием умеренных доз алкоголя сразу же вызывал психические нарушения.

Все эти наблюдения чрезвычайно сходны с наблюдениями над больными с лекарственными психозами и дают основание полагать, что обусловленное психозом изменение чувствительности организма к продолжающемуся действию вредоносного фактора может играть роль при ряде психических заболеваний.

Представляют интерес и наблюдения над психозами, возникающими при применении комбинации лекарств, оказывающих противоположное действие на ЦНС — седативных и стимуляторов. Обычно одно из таких средств применяют для устранения действия другого. Однако у некоторых больных именно такая комбинация способствует возникновению психических нарушений. Так, если отравление снотворным редко ведет к психозу, то при применении мегимида — оказывающего стимулирующее действие «а ЦНС — для лечения отравления снотворными нередко развиваются делириозные состояния. Отмечена значительная частота делириозных синдромов при применении комбинации резерпина с другим стимулятором ЦНС — орфенадрином. При этом по мере усиления успокаивающего действия резерпина эти психозы нередко проходят. Можно полагать, что на фоне неполного торможения ЦНС, вызванного седативным средством, относительно небольшая доза стимулятора оказывает более сильное действие и даже в небольших дозах ведет к развитию психоза.

Наконец, в нескольких словах остановимся на вопросе о возможности привыкания к лекарствам и развития токсикомании. Опыт введения в практику новых лекарств показывает, что такая возможность нередко недооценивается, хотя прошлый опыт указывает на то, что многие лекарства, объявлявшиеся вначале совершенно безвредными, в дальнейшем оказывались причиной токсикомании. Достаточно напомнить, что героин первоначально рекомендовали как средство борьбы с морфинизмом.

В настоящее время можно считать установленным, что одной из важных причин, ведущих к привычному употреблению лекарств, злоупотреблению ими и, наконец, развитию токсикомании, является способность вызывать повышенное настроение, эйфорию. Между тем до сих пор появляются все новые лекарства, вызывающие ощущение прилива сил, бодрости, хорошее настроение, а опасность их игнорируется или преуменьшается. До сих пор идет спор о том, наблюдается ли истинная токсикомания при применении амфетаминов (фенамина, первитина), хотя с каждым годом увеличивается число описанных в литературе случаев злоупотребления этими средствами и вызываемых ими психозов. Если продажа фенамина у нас в стране производится только по специальным рецептам.

' 2Е4

I

то появившийся в последнее время как средство борьбы с ожирением грацидин, назначается без учета его способности вызвать привыкание. Между тем и грацидин (прелюдии) может вести к развитию токсикомании и психозам. В последние годы появились описания соматических явлений абстиненции, а мы наблюдали и психические нарушения после прекращения длительного лечения тофранилом.

Введение новых лекарственных веществ показывает, что не только средства, вызывающие эйфорию, но и лекарства, лишь устраняющие неприятные эмоции или тягостные соматические ощущения могут вести, если не к истинной токсикомании, то к длительному привычному употреблению и тягостным явлениям при отнятии. В частности, описано злоупотребление мепробаматом и явления абстиненции после прекращения его приема.

Все эти данные показывают, что в современных условиях, когда количество различных лекарств увеличивается с каждым годом, при назначении лечения необходимо учитывать как возможность развития психозов, так и возможность привыкания, особенно если речь идет о средствах, оказывающих положительное влияние на самочувствие и настроение больных.

Эта работа посвящена только одному вопросу — психическим нарушениям, возникающим при применении лекарств. Мы бы не хотели, чтобы у читателей создалось впечатление, что как описанные здесь — так и не включенные в книгу — лекарства являются чрезвычайно опасными ядами и что применения их надо по возможности избегать. Большинство современных лекарств являются эффективными средствами, хотя и не лишены побочного действия, а психические нарушения, — довольно редким осложнением, возникающим в процессе лечения. К тому же большинство лекарственных психозов протекает доброкачественно и заканчивается быстрым и полным выздоровлением. Наша цель — не вызвать страх перед лекарствами, а лишь обратить внимание на возможность возникновения лекарственных психозов с тем, чтобы это осложнение могло быть быстро и эффективно предотвращено, т. к. каждое, пусть даже редкое осложнение — это угроза жизни и здоровью человека.

На некоторых общих вопросах, связанных с механизмом развития психических заболеваний и общих принципах их лечения, возникающих в связи с изучением лекарственных психозов, мы предполагаем остановиться в общем заключении, после описания действия так называемых психотомиметических средств.

Часть II
ПСИХОТОМИМЕТИЧЕСКИЕ
СРЕДСТВА
***А**
1

К психотомиметическим средствам относят вещества, которые способны в определенных — обычно небольших — дозах с значительным постоянством вызывать у здорового человека психические нарушения. Такое определение страдает неопределенностью, так как способностью вызывать психические нарушения обладают и различные лекарства, причем иногда в дозах, значительно меньших, чем дозы психотомиметиков. Так, если мескалин ведет к психическим нарушениям после приема 500—600 мг, то достаточно принять всего 10—15 мг атропина, чтобы вызвать делирий у здорового человека. В сущности, различия между психотомиметическими средствами и лекарствами весьма относительны. Иногда отнесение вещества в ту или иную группу определяется целью, которую имеет в виду исследователь. Так, бенактизин (амизил) применяется для лечения, главным образом, невротических, но при увеличении дозы ведет к психозу и изучается как психотомиметик. Большинство психотомиметиков — это вещества, полученные из растений, с давних времен известных своей способностью влиять на психику. Внимание исследователей привлекала, в первую очередь, возможность искусственно вызвать кратковременный психоз. Эти искусственные или, как их иногда называют, «экспериментальные» психозы последние годы изучаются особенно широко. Мы приводим данные о наиболее изученных психотомиметиках, количество их весьма велико и увеличивается с каждым годом. На вопросе о значении, которое имеет изучение психотомиметических средств, мы остановимся в конце этой части, после изложения фактических данных.

МЕСКАЛИН

Мескалин (триметоксифенилэтиламин) — алкалоид, выделенный из кактуса *Anhalonium Lewinii*, названного в честь проф. Левина, открывшего его в 1886 году. Кактус этот произрастает в высокогорных районах Мексики и южной части Техаса, а также в северной части Перу.

Жителям Мексики — ацтекам это растение, известное под названием «пейотла», и его способность влиять на психику известна очень давно, ацтекские легенды приписывают пейот-лу божественное происхождение. Первое описание употребления пейотла приведено в книге францисканского монаха Бер-нардино де Сахагун «Общая история Новой Испании», вышедшей в 1546 году; вскоре после завоевания Мексики испанскими конквистадорами. Он писал, что пейотл «вызывает у тех, которые едят или пьют его, «ужасные или смешные видения», опьянение продолжается два или три дня, а потом проходит* Пейотл считался также средством, предохраняющим отопас* ности, придающим храбрость, устраняющим голод и жажду. Католическая церковь официально запретила употребление пейотла, действие которого объясняли вмешательством дьявола, его так и именовали «корень дьявола» — *Raiz diabolica*.

В вопросник для исповеди был даже включен специальный вопрос: «Пил ли ты или давал другим пить пейотл, чтобы раскрывать секреты или находить потерянные или украденные вещи?»

Однако запрещение не дало желаемого эффекта и пейотл до настоящего времени употребляется североамериканскими индейцами и перуанцами, среди которых еще и сейчас распространено убеждение, что это растение излечивает от многих болезней, очищает тело и душу, обеспечивает долголетие, приносит удачу, зашитое в пояс — обращает в бегство медведя и

делает оленя ручным. Он (пейотл) применяется при религиозных церемониях, после распространения христианства употребление его не прекратилось, а стало связываться с учением церкви. Так, верующие индейцы при виде пейотла осеняют себя крестным знаменем.

Несмотря на широкое применение пейотла привыкание к нему, по-видимому, наблюдается редко. Это, возможно, связано с тем, что употребление пейотла обычно происходит в торжественной обстановке во время праздников и обставляется сложным ритуалом. Однако имеются сведения о состояниях хронической психической слабости, вялости, равнодушия к окружающему, развивающимся при хроническом употреблении пейотла. В последние годы Мариатеги сообщил о широком распространении мескалинизма в северной части Перу.

Научное исследование мескалина относится к концу 19-го столетия, когда проф. Левин выделил из исследованного им кактуса алкалоид, получивший название мескалина. Первые годы наряду с мескалином изучалось действие целого растения, которое содержит около 6% мескалина. В кактусе содержатся помимо мескалина и другие вещества, подробно не изученные, вследствие чего картина интоксикации несколько отличается от картины, наблюдающейся при приеме чистого мескалина. Однако синтетический мескалин и мескалин, полученный из кактуса, оказывают одинаковые действие.

Синтез мескалина впервые осуществлен в 1919 году Шпе-том и усовершенствован в 1951 году Бенингтоном и Мореном. Как первое психотомиметическое средство, вызывающее психические нарушения, но не ведущее к развитию токсикомании, мескалин привлек к себе внимание многих исследователей, среди которых следует отметить немецкого ученого Берингера, давшего в 1927 году в своей монографии наиболее полное и подробное описание психических изменений, вызываемых мескалином; последующие работы очень незначительно дополнили это описание.

В экспериментах, как на здоровых испытуемых, так и на психически больных вводят (обычно внутримышечно или подкожно, хотя такой же эффект наблюдается и после приема внутрь) 0,5—0,6 г мескалина, разделенного на 2 дозы, вводимые с интервалом в 30—45 минут.

Появляющиеся в первые 15—30 минут после введения мескалина субъективные ощущения зачастую носят неприятный характер, — появляется познабливание, тошнота, зевота, общее и порой трудно определимое плохое самочувствие, боязливость, чередующаяся с апатией, нежелание разговаривать. В этот же период появляются -вегетативные симптомы, среди

Которых наиболее постоянными являются мидриаз и сильное

чувство голода, не исчезающее и после приема больших количеств пищи. Эти симптомы могут сохраняться в течение многих часов. Остальные симптомы менее постоянны — отмечаются тахикардия, реже — брадикардия, незначительное повышение артериального давления, потливость и слюнотечение, но иногда — сухость кожи и слизистой рта, тремор, мышечная слабость, легкое снижение кожной чувствительности. Эти изменения порой быстро, порой постепенно сменяются картиной собственно мескалинового психоза, в которой на первом плане стоят расстройства восприятия.

Наиболее яркими, многообразными и постоянными являются нарушения зрительного восприятия. Краски становятся более яркими, насыщенными, выходят за рамки предмета — как на плохой репродукции. Иногда все окружающее окрашивается в один цвет, обычно яркий — желтый, красный, зеленый, но иногда тусклый, серый. Контурные предметов обозначаются более резко, сами предметы кажутся более вещественными, массивными, рельефными, например, занавес на окне как будто сделан из цемента. Черты лиц окружающих также становятся резче, более выразительными, а движения подчеркнутыми, театральными. Благодаря резкости контуров и красок, отсутствию плавных переходов, лица и фигуры людей могут напоминать карикатуры. Сами предметы и их части приходят в движение, изменяются соотношения частей предметов, их взаимное расположение, объекты то ухменьшаются, то увеличиваются. Эти изменения восприятия переходят в зрительные иллюзии и галлюцинации. Развитию иллюзий, — которые чаще бывают парейдолическими, — благоприятствует плоский фон с шероховатостями и линиями, но без определенного рисунка. Зрительные галлюцинации чаще возникают в темноте или при закрытых глазах, но по мере нарастания токсикоза, сохраняются и при открытых глазах. Они могут быть как элементарными, так и сложными, отличаются яркостью, насыщенностью красками, подвижностью и изменчивостью: испытуемые видят различные фигуры, — шары, треугольники и проч., складывающиеся в сложные узоры, бриллианты, светящиеся кристаллы, золотые и серебряные цепи, цветущие деревья, прекрасные ландшафты, сказочных существ, скалы, пропасти, причудливые строения.

Анализируя изображения галлюцинаций, сделанные художниками после отравления мескалином, Маклей и Гутман обнаружили сходство некоторых из них с изображением сосудов глазного дна.

Все эти видения быстро сменяют друг друга, удержать их в памяти невозможно. Иногда можно проследить превращение последовательного образа (т. е. образа, остающегося по-

эле разглядывания предмета, и обычно окрашенного в дополнительные цвета) в новый рисунок, в дальнейшем меняющий свои цвета и формы, но сохраняющий некоторое время то же положение, по отношению к полю зрения, которое занимали реальный предмет и последовательный образ. Содержание галлюцинаций не удается внушить испытуемому, хотя иногда можно внушением повлиять на движение галлюцинаторных образов. Однако, как и при различных психических заболеваниях, конкретное содержание галлюцинаций обычно черпается из прошлого, жизненного опыта, надежд и опасений человека, хотя такую связь не всегда легко установить. Между содержанием галлюцинаций и настроением испытуемых также не удается установить постоянной зависимости — содержание галлюцинаций может быть приятным, несмотря на подавленное настроение и наоборот. Вместе с тем возможно и совпадение характера галлюцинаторных переживаний с настроением испытуемых. Локализация галлюцинаторных образов может быть различной — в глазу или хотя и вне глаза, но без определенного положения в пространстве, на черном фоне (псевдогаллюцинаторный тип). Нередко, однако, галлюцинации занимают определенное положение в пространстве среди реальных предметов, в этих случаях испытуемые с трудом отличают галлюцинаторный образ от реального объекта, даже если критическое отношение к галлюцинациям сохранено (галлюцинации типа истинных).

Нарушения слуха встречаются реже, чем зрительные нарушения: обычно звуки резко усиливаются, может изменяться качество звуков, при этом, например, неприятные звуки приобретают приятное, мелодичное звучание, иногда звуки становятся тише, звучат приглушенно, доносятся как бы издалека. Могут наблюдаться слуховые иллюзии, функциональные и истинные слуховые галлюцинации — чаще элементарные, в виде отдельных звуков, но могут звучать и сложные мелодии, порой испытуемые слышат игру оркестра, человеческое пение, целые концерты. Вербальные слуховые галлюцинации развиваются редко, но иногда мысль испытуемого проецируется вовне и начинает звучать (звучание мыслей и псевдогаллюцинации слуха), менее постоянны нарушения восприятия запаха и вкуса. Запахи становятся более интенсивными, либо при правильной идентификации запаха изменяется его качественная (чувственная) сторона: обычный или даже приятный запах воспринимается как отвратительный. Вкусовые ощущения становятся также либо более, либо менее интенсивными, исчезает ощущение вкуса пищи, при этом иногда наблюдается и качественное изменение вкуса — один из испытуемых Берингера говорил, что слюна стала такой вкусной, что будь

вино, он заказал бы еще бутылку. Могут появляться вкусовые и обонятельные иллюзии и галлюцинации: чай кажется соленым, во рту ощущается металлический вкус, появляются странные запахи и т. п. Тактильные галлюцинации обычно отсутствуют, наблюдается лишь изменение интенсивности тактильного восприятия» например, прикосновение одежды ощущается как неприятное давление. Изменяется восприятие времени, которое то течет очень быстро, то замедляется, останавливается, исчезает совершенно. Иногда можно уловить связь между изменением чувства времени и характером зрительных нарушений и эмоциональным состоянием испытуемых: например, остановка или замедление течения времени совпадает с появлением «неподвижного, как бы застывшего ландшафта, чувством покоя. Однако такая связь прослеживается не всегда. Описано и своеобразное явление, когда следующие друг за другом картины не исчезают, а как бы присутствуют одновременно — это явление Берингер называет «остановившимся чередованием» (stillstehende Wechsel). Движения окружающих предметов иногда ускорены, иногда же замедлены, отмечено нарушение, при котором целиком улавливается только очень мед* ленное движение, при более быстром его темпе улавливается только начало и конец движения, промежуточные же фазы исчезают, благодаря чему движения кажутся резкими и отрывистыми, как у марионеток. У части испытуемых возникают синестезии, при которых раздражение одного из органов чувств вызывает изменение и другого восприятия — например, при постукивании по решетке одновременно становятся светлее листья деревьев. В других случаях реальный раздражитель вызывает не изменения восприятия реального предмета, как в приведенном примере, а ведет к появлению иллюзий или галлюцинаций — например, при игре на рояле появляются зрительные образы, либо уже развившиеся галлюцинации, — например, зрительные, — изменяются при раздражении другого органа чувств. Сочетания могут быть самыми различными: акустически-оптическими, акустически-тактильными, тактильно-оптическими и т. д. Довольно часто мескалин ведет к нарушениям восприятия собственного тела, — изменениям схемы тела. Появляется ощущение легкости, невесомости всего тела или отдельных его частей или, напротив, чувство тяжести, иногда ощущение невесомости в одних частях тела сочетается с ощущением тяжести в других. Тело при прикосновении к нему кажется мягким как воск или как резина, тело или его отдельные части становятся толще или тоньше, увеличиваются или уменьшаются, нарушается взаимное расположение частей тела (напри-

мер, плечи поднимаются выше головы), отдельные участки тела — руки, ноги — отделяются, существуют как бы независимо друг от друга и от всего тела. Иногда все тело исчезает или утрачивает определенные границы, сливаясь с окружающим (деперсонализация). Аналогичным образом нарушается и восприятие окружающего — предметы вытягиваются, увеличиваются в размерах, приобретают странные очертания — дома раздуваются, вытягиваются, перекашиваются, комната увеличивается в размерах, коридор вытягивается, становится необычайно длинным и т. п. (метаморфозии). Нарушения мышления чаще всего выражаются в обеднении и бледности представлений, замедлении темпа мышления вплоть до его остановки, обрывах мыслей, прекращении спонтанного мышления, затруднениях при решении интеллектуальных задач, особенно сложных, требующих одновременного учета многих факторов. Реже отмечается ускорение течения мыслей, богатство представлений, ощущение особой легкости мысли, легкости при решении задач. Эти изменения нередко чередуются у одного и того же больного. Представления могут превращаться в зрительный образ, при этом иногда абстрактная мысль сопровождается непроизвольным представлением, связь которого с мыслью испытуемый порой не в состоянии уяснить (например, мысль о сознании человека сопровождается ярким представлением парусных кораблей в гавани), хотя сам факт связи представления и мысли не вызывает у него сомнений. Иногда связь представления и мысли объяснима, представление является символом, порой весьма своеобразным, — например во время разговора с врачом испытуемый представляет свой мозг в виде бассейна с водой, а слова врача в виде параллельных линий, входящих в воду и волнующих ее. Во время эксперимента у части испытуемых появляется подозрительность, бредовая настроенность, идеи отношения, преследования, воздействия. Под действием мескалина иногда появляется чувство вкладывания извне мыслей чуждых испытуемому, убеждение, что нечто отнято от личности и заменено чем-то чуждым и странным. Из эмоциональных изменений наиболее частый и постоянный симптом — повышенное настроение, эйфория, которая может переживаться, как ощущение блаженного покоя, то без особого богатства представлений и желаний («страна, не всегда вечер» — Вейр-Митчелл), то в связи с приятным характером переживаний. В этих случаях иногда появляется ощущение собственного могущества, чувство, что все богатство и великолепие красок и картин, развертывающихся перед взором испытуемого, предназначено специально для него. Ис-

пытуемые могут переживать и состояние близкое к экстазу— переживание полной гармонии с окружающим, когда кажется, что должно произойти нечто великое, разрешиться все проблемы. Один из испытуемых Левина говорил о чувстве будто «что-то великое должно открыться, должен был увидеть существо вещей, все мировые проблемы должны разрешиться».

Наряду с эйфорией, сопровождающейся расслабленностью и пассивностью, может наблюдаться и состояние близкое к гипоманиакальному — с ускорением течения мыслей, двигательной расторможенностью, подвижностью, склонностью ко всем находить смешное, шутить, иронизировать

Наконец, эйфория может представляться испытуемому чуждой, непонятной, особенно если она сопровождается неприятными соматическими ощущениями, смех возникает помимо воли, приближаясь к насильственному смеху. На фоне эйфории может быть и чувство злобы, недовольство окружающим (амбивалентность).

Значительно реже, чем эйфория, могут возникать состояние тревоги, беспричинного, немотивированного страха, подавленное настроение, тоскливость, иногда даже с суицидальными мыслями.

Изменения двигательной и волевой активности чаще выражаются в двигательной заторможенности, пассивности, испытуемый погружается в свои переживания, исчезают или ослабевают влечения, — сохраняется как бы только констатирующая часть личности. Иногда двигательная заторможенность достигает столь значительной степени, что напоминает катато-нический ступор, на этом фоне могут наблюдаться мутизм и негативизм. Более редко наблюдается упоминавшаяся выше двигательная расторможенность, подвижность, активность.

Сознание испытуемых, ориентировка в окружающем и собственной личности обычно сохраняются. Точно так же и воспоминание о переживаниях, вызванных приемом мескалина, остается достаточно полным, если не считать невозможности сохранить в памяти все видения и их последовательную смену, которая обусловлена не нарушением памяти и запоминания, а чрезвычайно пестрой быстрой сменой переживаний. Весьма характерным является расщепление личности — испытуемый как бы состоит из двух человек, один из которых погружен в созерцание ярких и изменчивых картин, разговаривает с врачом, испытывает экстаз, блаженство и т. д., а другой хладнокровно наблюдает за ним со стороны, регистрируя все изменения и критически их оценивая. Нарушения восприятия, эмоций, мышления переживаются как собственные, но в то же время как не зависящие от «я» испытуемого, он не может их

изменить или остановить, но может их регистрировать и правильно оценивать. В соматическом статусе мескалин не вызывает значительных нарушений, помимо перечисленных выше вегетативных нарушений. При лабораторных исследованиях обнаруживается падение общего количества аминокислот и остаточного азота в крови, падение числа эозинофилов, гипергликемия, (но нередко на высоте психических нарушений содержание сахара в крови падает), непостоянный лейкоцитоз, а также изменения при функциональных пробах печени (см. ниже). На ЭЭГ увеличивается частота и уменьшается амплитуда а-ритма, либо происходит замещение со-ритма быстрым низкоамплитудным р-ритмом. Десинхронизация ЭЭГ по данным Уиклера чаще сопутствует состоянию тревоги, появлению иллюзий и галлюцинаций, тогда как эйфория обычно сопровождается синхронизацией ЭЭГ. Однако обратной зависимости выявить не удастся, — изменения психического состояния могут не сопровождаться заметными сдвигами на ЭЭГ.

Мескалиновый психоз, нередко обозначаемый как «рауш», протекает волнообразно, продолжаясь несколько часов — до 10—12, а при приеме пейотла может затягиваться до нескольких суток. В последней стадии собственно галлюцинации нередко отступают *на* задний план, сохраняется лишь яркость окраски окружающего, отдельные иллюзии. Вместе с тем появляется необычная расторможенность, разговорчивость, чрезмерная откровенность — испытуемые рассказывают людям, с которыми никогда не были откровенны, о своих сокровенных планах, интимных переживаниях. При этом они нередко преувеличивают или приукрашивают свой рассказ вымышленными подробностями, даже лгут, хотя ни откровенность, ни ложь не вызваны необходимостью и не преследуют никакой цели.

По миновании психических нарушений самочувствие остается удовлетворительным. Если в течение ночи лица, принявшие мескалин, не могли заснуть (если действие мескалина к ночи не прекратилось), то достаточен кратковременный от-чых, потребность же «отоспаться» отсутствует. Иногда в течение нескольких часов, реже — дней, сохраняется легкая астения. Затяжные психозы — продолжительностью более 2-х суток после введения мескалина являются редкостью — по данным Когена наблюдаются в 8 случаях на 10000. Однако в течение некоторого времени может сохраняться повышенная чувствительность к незначительным вредностям. Харли-Мей-сон и сотр. сообщают о 3 здоровых людях, у одного из которых на фоне утомления и напряженности дважды (на протяжении 2-х месяцев) повторялись кратковременные состояния пани-

ческого страха, сходные с состоянием, испытанным им во время приема мескалина; у второго через 2 недели после приема мескалина в связи с утомлением и бессонницей в течение нескольких дней наблюдались гипнагогические иллюзии и галлюцинации, окрашенные в тусклые тона в отличие от ярких образов, возникших у него непосредственно вслед за приемом мескалина. Наконец, у третьего испытуемого в течение нескольких месяцев повторно наступало ощущение движения предметов, сходное с ощущением, возникавшим во время приема мескалина. Все эти лица принимали мескалин однократно. А. Гуттманн через несколько лет после проведенного на себе опыта с приемом мескалина, находясь в состоянии крайнего утомления, душевного напряжения и одновременно легкого алкогольного опьянения, испытал своеобразную зрительную галлюцинацию — он увидел много мелких автомобилей, которые непрерывно изменяли свою форму, хотя сами машины оставались на месте. В дальнейшем, просматривая старые протоколы своих экспериментов, он заметил, что это точное повторение галлюцинации, испытанной им после приема мескалина и позабытой к этому времени. В этом наблюдении речь идет не об отсроченной реакции на мескалин, а о чрезвычайно длительной фиксации в памяти вызванной мескалином галлюцинации.

Таким образом, мескалин вызывает у здоровых людей разнообразные психические нарушения, затрагивающие все стороны психической деятельности человека. Однако чаще всего он ведет к зрительным иллюзиям и галлюцинациям, эйфории и своеобразному расщеплению сознания. Каждый из этих трех симптомов может появляться отдельно от остальных или сочетаться с другими, менее характерными симптомами.

Реакция на мескалин психически больных (главным образом, больных шизофренией) может не отличаться от реакции психически здоровых. Однако нередко мескалин вызывает обострение уже имеющихся симптомов заболевания или появление новых симптомов характерных для шизофрении. В последнем случае нельзя с уверенностью сказать, действительно ли появляются новые симптомы или речь идет лишь о выявлении латентной симптоматики. В отличие от психически здоровых, у больных шизофренией реже наблюдается эйфория и чаще появляются тревога, подозрительность, враждебное отношение к окружающим, усиливается сексуальное влечение. При равных дозах мескалина интенсивность реакции зависит от степени изменений личности, вызванных заболеванием. Чем меньше давность заболевания и чем более сохранной остается личность, тем более выражены психические нарушения, вызываемые мескалином. Напротив, по мере нарастания деграда-

хии личности интенсивность реакции все более уменьшается, ограничиваясь изменениями настроения, элементарными иллюзиями и галлюцинациями. Пробы с мескалином при других психических заболеваниях немногочисленны и не дают возможности сделать общие выводы.

Вегетативные изменения у психически больных, в том числе у больных шизофренией, ни по своему характеру, ни по выраженности не отличаются от вегетативных сдвигов, вызываемых мескалином у психически здоровых.

Осложнения в виде затяжных психозов (длительностью более 48 час.) у психически больных наблюдаются значительно чаще чем у здоровых — по данным Когена в 18 случаях на 10000 (по сравнению с 8-ю у психически здоровых). Практически не наблюдающиеся у здоровых людей попытки совершить самоубийство (у них иногда появляются мысли о самоубийстве, но отсутствуют попытки их осуществления) среди психически больных, получивших мескалин, по данным того же Когена, наблюдаются в 0,16% экспериментов. Поэтому необходимо тщательное и длительное наблюдение за больными, тем более, что волнообразное течение мескалинового психоза может привести к тому, что врач прекращает наблюдение за больным преждевременно, считая, что действие мескалина закончилось. Этим, вероятно, и объясняется тот факт что в 0,04% случаев больным удается осуществить свое намерение-

При ежедневном введении мескалина как у людей, так и в экспериментах на животных наступает привыкание, выражающееся в уменьшении или исчезновении реакции. Однако это привыкание наступает медленнее, чем при приеме ДЛК (ди-этилаид лизергиновой кислоты — см. следующую главу) и, судя по тому, что в Латинской Америке описаны случаи хронического злоупотребления мескалином, не является полным и может быть преодолено путем увеличения доз мескалина. Нам удалось найти в литературе лишь одно упоминание о психозе с картиной резкого психомоторного возбуждения, развившемся у индейца, в течение 4 месяцев принимавшего мескалин, и закончившемся через 2 недели после помещения его в больницу (Брумберг и Трентер). При повторных приемах равных доз мескалина с интервалом в несколько дней — несколько недель выраженность реакции у одного и того же человека, здорового или психически больного, обычно остается одинаковой. Интенсивность и характер реакции на мескалин обнаруживают известную зависимость от дозы мескалина. При малых дозах (0,1—0,2 г) развиваются эйфория и нарушения восприя-

тия, но последние ограничиваются иллюзиями и элементарными галлюцинациями, возникают почти исключительно в темноте или при закрытых глазах. При увеличении дозы расстройства восприятия становятся более яркими, сложными и постоянными, усиливаются расстройства мышления, появляются нарушения сознания. Однако постоянной зависимости между дозой мескалина и интенсивностью и характером реакции установить не удастся. У лиц толерантных к алкоголю и морфию Берингер отмечал слабую реакцию на мескалин. Йенш находил, что у эйдетиков реакция на мескалин более выражена, чем у неэйдетиков. Выше отмечалось, что у больных шизофренией по мере нарастания деградации ослабевает и реакция на мескалин. Все это указывает на роль личности испытуемого; вместе с тем не удалось установить связи между особенностями характера и типом и выраженностью реакции на мескалин. Лишь в отдельных наблюдениях удается обнаружить заострение характерологических черт личности или выявление скрытых ее особенностей, стремлений, переживаний и т. п. В большинстве же случаев такая зависимость отсутствует, содержание и характер переживаний остается чуждым личности испытуемых. В частности, появление подозрительности, бредовых идей отношения и преследования не удастся объяснить ранимостью, мнительностью и тому подобными чертами характера испытуемых. У одного и того же лица разновременное введение одной и той же дозы мескалина может вызвать различные по своему содержанию психические нарушения. Известное значение может иметь обстановка, в которой проводится эксперимент, и отношение к нему испытуемого. Это подтверждает известный уже индейцам Северной Америки факт, что устрашающие видения чаще наблюдаются у новичков, впервые прибегающих к мескалину, тогда как у лиц, неоднократно принимавших мескалин, видения обычно носят приятный характер. Однако всеми этими психологическими факторами объяснить различия в чувствительности к мескалину не удалось. По-видимому, разница в реакциях разных людей на мескалин объясняется их биологическими особенностями и прежде всего, различиями в обменных процессах, однако этот вопрос почти не исследован.

Вопрос о диагностике мескалиновых психозов практически не возникает, т. к. в Европе мескалин применяется только в обстановке эксперимента, когда заранее известен не только факт введения мескалина, но и его доза. Однако сравнение клиники мескалиновых психозов с другими психическими заболеваниями представляет известный теоретический интерес. Ряд симптомов мескалинового психоза обнаруживает значи-

тельное сходство с симптомами, считающимися характерными для шизофрении — обонятельные галлюцинации, псевдогаллюцинации слуха, обрывы мыслей и ощущение вкладывания чужих мыслей, амбивалентность, чуждый характер эйфории, наконец, отсутствие нарушений ориентировки и своеобразное нарушение единства личности. Вместе с тем основные симптомы отравления мескалином — обильные зрительные иллюзии и галлюцинации, повышенное настроение — у больных шизофренией наблюдается редко. Сравнение мескалиновых психозов с шизофренией вообще может быть лишь относительным — т. к. в первом случае речь идет о кратковременном расстройстве психики, причины и характер которого испытуемый знает заранее, во втором — о хроническом заболевании, этиология и патогенез которого к тому же неизвестны. Поэтому нельзя рассматривать мескалиновый психоз как «модель» шизофрении, речь может идти лишь об исследовании механизма возникновения отдельных симптомов, вызванных мескалином, и сравнении их с механизмом, лежащим в основе симптомов, развивающихся в острой стадии шизофрении.

В настоящее время создан так называемый «депо-мескалин» представляющий собой соединение мескалина с высокомолекулярным белком. Он выводится значительно медленнее, чем обычно применяемый мескалин-сульфат: у мышей выделение свсбоднsgо мескалина заканчивается через 16 часов после его введения, а выделение депо-мескалина через 17 дней. Это позволяет создать модель затяжного психоза, который, возможно, обнаружил бы большее сходство с шизофренией. Однако нам не удалось найти подобных экспериментов в литературе.

На сравнении мескалиновых психозов с психическими нарушениями, вызываемыми другими психотомиметическими средствами, мы остановимся после описания картины психозов, вызванных этими веществами.

С наибольшим постоянством купирует мескалиновые психозы хлорпромазин (аминазин). Отмечено купирующее действие и ряд⁷а других нейролептических средств — френквела (азациклонола), трифторпромазина, менее постоянно действие прохлорперазина, промазина и прометазина, которые*нередко не оказывают влияния на мескалиновый психоз. Положительный эффект, хотя и менее постоянный по сравнению с хлор-промазином, оказывает введение сукцината натрия. Напротив, диэтазин (дипаркол), отличающийся от хлорпромазина преобладанием холиног тического действия, не только не устраняет признаков отравления мескалином, но обычно их усиливает.

Лечебное применение самого мескалина весьма ограниче-

но. Он применяется при неврозах как дополнение к психотерапии, — имеется в виду, что нередко вызываемая мескалином чрезмерная откровенность больных позволит лучше понять характер их переживаний и тем самым облегчит проведение психотерапии. Аналогичная попытка растормозить с помощью мескалина больных шизофренией (для уточнения диагностики) не дала отчетливых результатов, т. к. больные шизофренией под влиянием мескалина чаще становятся еще более недоступными. При неврозах последние годы обычно применяют не мескалин, а ДЛК.

Денбер и Мерлис в 1955 году предложили комбинированное лечение шизофрении мескалином и хлорпромазином. Они исходили из того, что остро развивающиеся психотические состояния с продуктивной психопатологической симптоматикой лучше поддаются лечению, чем вяло текущие психозы с бедной симптоматикой — факт хорошо известный из клиники. По мнению Денвера и Мерлиса, обостряя психоз с помощью мескалина и купируя это обострение хлорпромазином, можно добиться улучшения психического состояния больных. Методика лечения заключается в внутривенном введении 0,5 г мескалина, а через 1 — 1½ часа вводят внутримышечно 50 мг хлорпро-мазина. Подобные процедуры повторяют до 10 — 16 раз. У части больных шизофренией с помощью этого метода удалось добиться улучшения или полной ремиссии. Так, сами Денбер и Мерлис получили полную ремиссию у 18 и значительное улучшение у 7 из 40 больных шизофренией с небольшой давностью заболевания. Однако у свежезаболевших больных шизофренией хороших результатов удается нередко добиться и с помощью других методов лечения — инсулинотерапии, лечения нейролептическими препаратами, не говоря о возможности спонтанной ремиссии. Поэтому новый метод мог быть оправдан лишь в том случае, если бы его эффективность заметно превосходила эффективность других методов лечения. Поскольку, однако, комбинированное лечение мескалином и хлорпромазином не обнаружило больших преимуществ по сравнению с широко применяющимися методами лечения шизофрении, оно не привлекло к себе внимание психиатров и не получило широкого распространения. Более интересной была бы попытка лечить таким способом больных хронической шизофренией, резистентных к другим видам терапии. Такие попытки были сделаны. Они не дали убедительных результатов, количество больных, лечившихся этим методом, невелико. В известных нам работах больным хронической * шизофренией, как правило, проводили всего по одной лечебной процедуре, тогда как свежезаболевшим больным ее повторяли до 16 раз. Между тем, как раз при хроническом течении заболевания на

положительный результат можно рассчитывать лишь при упорном и длительном лечении. Поэтому, хотя эффективность методики Денбера и Мерлиса не доказана, нельзя считать доказанной и ее бесполезность при хронической шизофрении. Что касается других психических заболеваний, то попытки их лечения с помощью мескалина были единичными. У отдельных больных — с депрессивным состоянием, периодической манией — наступило улучшение, но эти разрозненные наблюдения не могут служить основанием для сколько-нибудь определенных выводов.

Обмен мескалина исследовался как у человека, так и в экспериментах на животных. При этом оказалось, что чувствительность к мескалину и характер его обмена у животных и у человека различны. Так, кролики не обнаруживают изменений поведения после введения мескалина в дозах, в 70 раз превышающих (в расчете на 1 кг веса) дозы, вызывающие психические нарушения у человека. Кошки и собаки чувствительны к мескалину. В опытах на кроликах и собаках Слотта и Мюллер обнаружили, что около 50% введенного им мескалина выделяется в виде 3, 4, 5-триметоксифенилуксусной кислоты, тогда как у человека обнаружить эту кислоту в моче не удалось. В то же время при введении человеку 3-метоксифенилуксусной кислоты около 75% ее выделяется с мочой в неизмененном виде. Можно полагать, что если бы эта кислота была промежуточным продуктом обмена мескалина у человека, она бы выделялась с мочой.

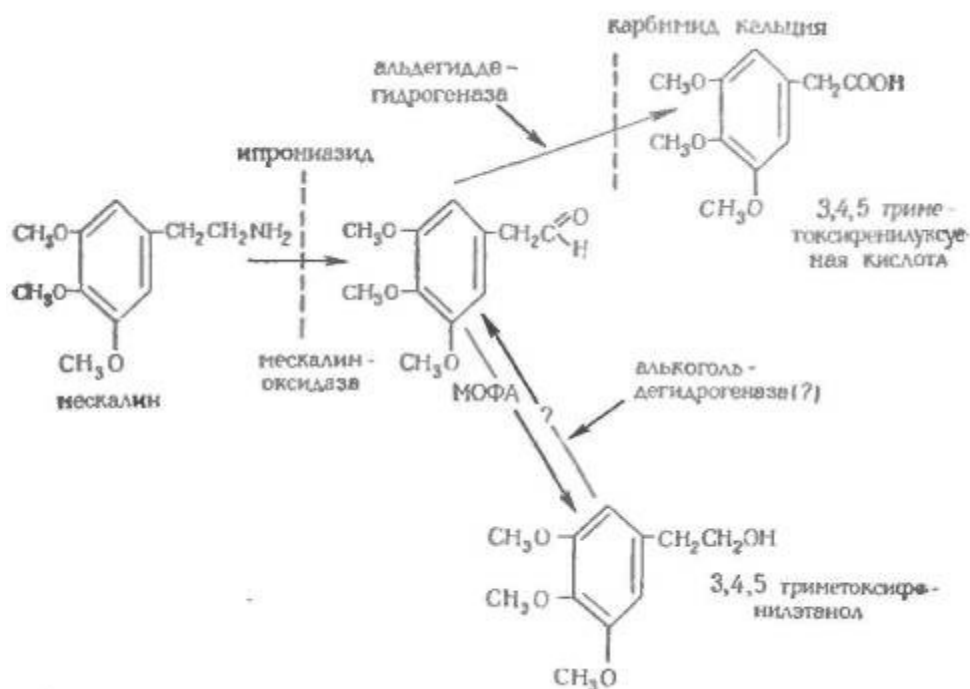
Правда, в ряде позднейших исследований в моче человека обнаружена триметоксифенилуксусная кислота, но в количествах (по отношению к общей дозе мескалина) значительно меньших, чем у крыс, собак и других лабораторных животных.

Поэтому результаты, полученные в экспериментах на животных, не могут быть целиком перенесены на человека; вместе с тем такие данные, как например, распределение мескалина в различных органах и тканях, могут быть получены лишь на животных.

Мескалин легко всасывается и быстро исчезает из крови. В организме более высокая его концентрация обнаруживается*! в печени и почках, наиболее низкая — в головном мозгу. Большая часть мескалина (у человека до 80%) выделяется с мочой в неизмененном виде и, следовательно, собственно психотомиметическое действие оказывает лишь незначительная часть введенного мескалина.

Сравнительно позднее развитие психических нарушений после введения мескалина, высокая его концентрация в печени и низкая — в головном мозгу дали основание предполо-

гать, что психические нарушения вызывает не сам мескалин, а какой-то продукт его обмена, образующийся в печени. В пользу этой точки зрения свидетельствуют как опыты на животных, так и исследования, проведенные на людях. В опытах на белых мышах было показано, что часть мескалина включается в клеточный белок печени и что время этого превращения соответствует сроку, в который развиваются психические нарушения у человека. Георги, Фишер и Вебер, применяя несколько модифицированную ими пробу Квика (дополнительная нагрузка гликолом), нашли, что мескалин у большинства исследованных ими здоровых людей ведет к падению | содержания в моче гиппуровой кислоты, тем более значитель- | ному, чем выше доза мескалина и чем отчетливее вызываемые им психические нарушения. Янтц, ссылаясь на изменения ка-пилляров, обнаруженные у собак и морских свинок после введения мескалина, полагает, что через поврежденные мескалин-ом капилляры выходит белок, что нарушает функцию клеток, главным образом печени и ведет к поступлению в кровь токсических веществ — промежуточных продуктов белкового обмена, которые и являются непосредственной причиной психоза. Все эти данные слишком разрозненны и немногочисленны и не позволяют утверждать, что именно нарушение дезин- | токсикационной функции печени или образование в печени какого-то нового вещества является причиной мескалинового | психоза. Даже если принять гипотезу об образовании нового метаболита, то остается открытым вопрос о том, что это за метаболит. Наличие метоксильных групп в молекуле мескалина, очевидно, играет роль в возникновении галлюцинаций, так как р-фенилэтиламин не является галлюциногеном, но и тримето-ксифенилуксусная кислота, в которой все метоксильные группы сохранены, также не оказывает токсического действия. Интересные данные получены недавно в опытах на крысах Фирдгоффом и Голстейном, которые, блокируя разные стадии метаболизма мескалина, показали, что нарушения поведения крыс, по-видимому, связаны с образованием триметоксифе-нилальдегида (МОФА). Увеличение содержания МОФА при блокировании альдегиддегидрогеназы с помощью карбамида кальция значительно усиливало токсическое действие мескалина, — отчетливые изменения поведения наступали быстрее и вызывались дозами, не оказывавшими в обычных условиях влияния на поведение животных. В то же время ипрониазид, замедляя окисление самого мескалина, не усиливал его токсического действия; не вызывал нарушений поведения и другой, образующийся из МОФА метаболит — триметоксифенил-этанол. Приводим схему обмена мескалина и его избирательного нарушения по Фридгоффу и Голдстейну.



Несмотря на убедительность этих опытов, они относятся лишь к механизму действия мескалина на крыс и кроликов. Данные, свидетельствующие о том, что и психотомиметическое действие мескалина на человека связано с образованием МОФА пока отсутствуют.

Нельзя исключить и непосредственного действия мескалина на ЦНС. Подобно ряду других психотомиметических средств, мескалин в опытах на кошках блокирует передачу возбуждения через синапсы, в опытах *in vitro* нарушает окислительные процессы в участках головного мозга, увеличивает содержание свободного ацетилхолина. Все эти и подобные им наблюдения указывают на то, что мескалин может изменять состояние ЦНС, но не объясняют его психотомиметического действия на человека.

Таким образом, наиболее вероятным является предположение, что психические нарушения обусловлены не непосредственно мескалином, а одним из его метаболитов, но сам этот метаболит и механизм его действия пока неизвестны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алоксандровский А. Б. — Невропат, псих, психогиг., 1936, т. 5, стр. 735.
2. Роичевский С. П. — Тр. I сессии Свердл. обл. психоневрол. ин-та Пермь, 1937, стр. 142.

18*

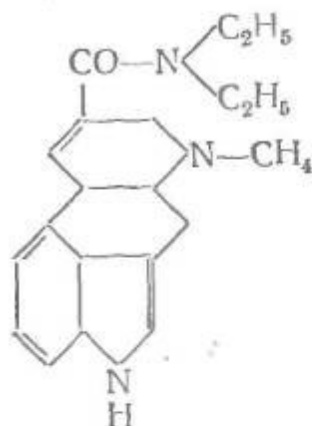
3. Amer Ardis J,McKellar P. - J. Ment. ScL. 1956, v. 102, p. 22
4. Beringer K. — Der Meskalinrausch. Berlin, 1927.
6. Bridger W., Ganley W. — Amer. J. Psychiat., 1956. v. 113. p. 352.
6. Bromberg W., Tranter Ch. — J. Nerv. Ment. Dis.. 1943. v. 97. p. 518.
7. Chorover S. — J. Compar. Physiol. Psychol., 1961, v.54, p. 649. 8. Claude H., Ey H. - C.r. Soc. biol., 1934, v. 115, p. 838.
- V
9. Crighe I E., Stoica E. — St. cercetari neurol. Acad. R. P. R., 1961. v. 6, p. 547.
10. Delay S., Deniker P., Raciot M., Ropert M. — Ann. med. psychol., 1956, v. 114, p. 300.
11. Denber H. — Encephale, 1956, v. 45, p. 440.
12. Denber H., Merlis S. — J. Nerv. Ment., Dis., 1955, v. 122, p. 463.
13. Denber H. — J. Nerv. Ment., Dis., 1956, v. 124, p. 74.
14. Denber H. — Бжн. Biological Psychiatry; New York London, 1959, p. 203.
15. Denber H., Q. van West — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 115, p. 546.
16. Denber H. — Psychiat. Quart, 1961, v. 35, p. 18.
17. Denber H. — Ann. N. Y. Acad. ScL, 1962, v. 96, p. 14,
18. Fischer R. — Experientia, 1955, v. 11, p. 162.
19. Fischer R. — Amer. Psychiat., 1956, v. 113, p. 360.
20. Fischer R. — Rev. Canad. bioL, 1958, v. 17, p. 389.
21. Friedhoff A., Goldstein M. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, v. 96 p. 5.
22. Fuller J. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, v. 96, p. 199.
23. Georgi F., Fischer R., Weber R. — Schweiz. med. Wschr., 1949, № 6, S. 121.
24. Guilmann A. — Mschr. Psychiat. Neurol., 1924. Bd. 56, S. 161.
25. Harley-Mason J., Laird A., Smythies J. — Confinia neurol., 1958, v. 18, p. 152.
26. Hart R., Langfitt T., Marazzi A. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1956, v. 116, p. 27.
27. Hoch P. — Amer. J. Psychiat., 1951. v. 107, p. 607.
28. Calley J., Pennes M. — Amer. J. Psychiat, 1952. v. 108, p. 585. 29. Xocnkaba X. — Folia pharmacol. japon, 1962, v. 58, p. 241.
30. Jantz H. — Z. Neur., 1941, Bd. 171, p. 28.
31. Jatzkewitz H. — Nervenarzt. 1956, Jg. 27, S. 150.
32. MacLay W., Guttmann E. — Arch. Neurol. Psychiat., 1941, v. 45, p. 130.
33. Mariategui J., Zambrano M. — Rev. Neuro-Psiquiat, 1959, v. 22. p. 27.
34. Mayer - GWVs W. — Brit. Med. S. 1951, v. 2, p. 317.
35. Mayer - Gross W., Stein M. — Z. Neur., 1926, Bd. 101, S. 354.
36. Merlis S. — J. Nerv. Ment. Dis., 1957, v. 125, p. 432.
37. Mokrasch L., Stevenson I. — J. Nerv. Ment. Dis., 1959, v. 129, p. 177.
38. Moller K — Бжн. Rauschgifte und Genussmittel. Basel, 1951, S. 360.
39. Patzig B., Block W. — Naturwiss, 1953, Bd. 40, S. 13.
40. Poste I J., Cossa P. — Ann. med. nsvchol., 1956, v. 114, p. 254.
41. Richter D — Biochemical J. (London), 1938. v. 32. p. 1763.
42. Richards T., Stevenson I. — South. Med. J., 1961. v. 64_f p. 1319.
43. Salomon K., Gabrio B., Thale Th. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1949, v. 95, p. 455.
44. Sillia K., Muller S. — Z. Physiol. Chemie, 1936, Bd. 238, S. 14.

45. Smythies J., Koe W., Levy C. — J. Pharmacol. Exper. Therap., 1960, v. 129, p. 462.
46. Smythies J., Levy C. — J. Merit. Sci., 1960, v. 106, p. 531.
47. Speck L. — J. Pharmacol. Exper. Therap., 1958, v. 122, p. 201.
48. Stévenin L., Benoit J. — Encephale, 1960, v. 49, p. 428.
49. Stevenson I., Mokrasch L. — **Amer. J. Psychiat.**, 1958, v. **114**, p. 1038.
50. Stockings G. — J. Ment. Sci., 1940, v. 86, p. 29.
61. Sturtevant F., Dri P V. — **Proc. Soc. Exper. Biol. Med.**, 1956, v. 92, p. 383.
52. Turner W., Merlis S., Carl A. — Amer. J. Psychiat., 1955, v. 112, p. 466.
53. Weir M. — Brit. Med. J., 1896, p. 11, p. 1625.
54. Wikler A. — J. Nerv. Ment. Dis., 1954, v. 120, p. 157.
55. Wolf R. — Dtsch. med. Wschr., 1952, Bd. 77, S. 168.
56. Wolf L. — Univ. West Ontar Med. J., 1958, v. 28, S. 115.
57. Yasugahira T., Eguichi K. — Tohoku igaku Zasshi, **1959, v. 60, p. 397.**

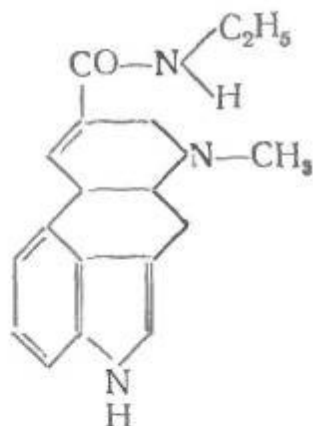
Глава 2

ПРОИЗВОДНЫЕ ЛИЗЕРГИНОВОЙ КИСЛОТЫ

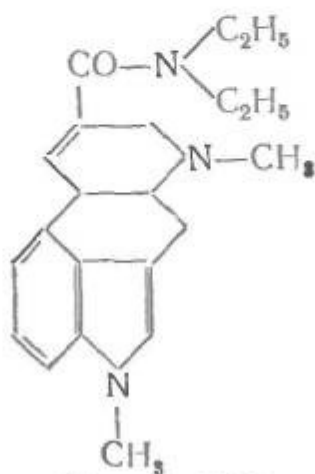
* Диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛЮ—полусинтетических препарат, полученный из спорыньи, — на протяжении 20 лет является наиболее активно исследуемым психотомиметическим средством.



d-Диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК)



d-Моноэтиламид лизергиновой кислоты (МЛК)



d-1-метил-ДЛК

В природе ДЛК не обнаружен, хотя по мнению Деле и Пи-шо, подчеркивавших сходство картины отравления ДЛК с эрготизмом (отравлением спорыньей), образование его в спорынье не может быть исключено. Амид d-лизергиновой кислоты недавно выделен из растения *Ololiuqui* (в переводе «зеленая змея»), из которого ацтеки готовили волшебный напиток, «оглушавший и помрачавший рассудок».

ДЛК был получен и его фармакологические свойства изучены в 1938 году Штолем и Гофманом, однако ввиду токсичности и слабого терапевтического эффекта изучение его было приостановлено.

Открытие психотомиметических свойств ДЛК относится к 1943 году, когда швейцарский химик А. Гофман, получивший этот препарат и изучавший его свойства, заметил, что во время работы в лаборатории у него появилось головокружение, ощущение неясного беспокойства, снижение активного внимания, начали изменяться формы предметов и лица окружающих, при закрытых *глазах* видел чрезвычайно яркие и пластичные картины. Такое состояние продолжалось около 2-х часов. Чтобы проверить, действительно ли ДЛК является причиной этих изменений, Гофман принял внутрь минимальную и по его мнению безопасную дозу препарата — 0,25 мг. Уже через 40 минут появились головокружение, беспокойство, нарушение внимания, беспричинный смех, искажение формы окружающих предметов — «как в кривом зеркале». По дороге домой ему *казалось*, что мотоцикл не двигается, а стоит на месте, исчезло представление о времени, не мог управлять собой и боялся, что сойдет с ума; в то же время способность к самонаблюдению не пострадала. На высоте интоксикации все предметы и лица людей казались искаженными, окрашенными в неправдоподобные цвета, пол и стены временами колебались, голова и конечности были как бы налита свинцом и нечувствительны, (временами возникало ощущение, что он (Гофман) находится *ане* своего собственного тела, что он умер и витает где-то в пространстве, откуда видит свое мертвое тело, распростертое «а диване. Двигательное беспокойство сменялось состоянием неподвижности. Врач, прибывший через 2У₂ часа после появления симптомов отравления, не нашел никаких изменений со стороны сердца, пульса, артериального давления и дыхания. В течение вечера все нарушения постепенно исчезли, дольше всего сохранялись зрительные нарушения, при этом и слуховые раздражители (шум воды, звук голосов) превращались в зрительные иллюзии. На следующее утро оставалось только чувство усталости.

Сам Гофман впоследствии подчеркивал, что открытие ДЛК и его психотомиметических свойств не было случайно-

стью, так как он заранее предполагал, что ДЛК будет обладать аналептическим действием благодаря близости к корамину. После того как Штоль опубликовал в 1947 году результаты своих наблюдений над действием ДЛК на группу здоровых испытуемых и больных шизофренией, началось интенсивное изучение ДЛК исследователями разных стран. В настоящее время насчитываются сотни работ, посвященных действию ДЛК как на человека, так и на животных.

Исследования влияния ДЛК на здоровых людей производились как на добровольцах — врачах, студентах и т. д., так и (в зарубежных странах) на лицах, согласившихся подвергнуться исследованию за плату.

Дозы ДЛК, вызывающие психические нарушения, чрезвычайно малы и исчисляются в десятых и сотых долях миллиграмма. Минимальная доза — 10—25 у, максимальная, которую мы встретили в литературе — 1654 у. Однако обычно применяется доза в 70—150 у, т. е. 1—2 у/кг веса. ДЛК можно давать внутрь, вводить под кожу, внутримышечно, внутривенно и эндолумбально. Способ введения сказывается только «а быстроте, с которой появляются и достигают максимальной выраженности психические изменения, сам же характер и продолжительность этих изменений не меняется. При эндолумбальном введении нарушения психики появляются почти моментально, при внутривенном — несколько позже — через 5—10 минут (однако по данным Кли и сотр. изменения при внутривенном введении появляются быстрее, чем при эндо-лумбальном), наиболее медленно — через 15—60 минут и более — при приеме внутрь. Приведенные цифры имеют относительное значение, т. к. у разных людей сроки появления психических нарушений могут колебаться в значительных пределах. Известное значение имеет и доза препарата, — при большей дозе и одном и том же способе введения психические нарушения обычно появляются в более короткие сроки и быстрее достигают максимума. Так как ДЛК хорошо всасывается то парентеральное введение не имеет преимуществ перед дачей внутрь — этот последний способ применяется наиболее часто.

Продолжительность психоза, вызванного приемом ДЛК обычно составляет несколько часов (4—8), реже затягиваясь на более продолжительные сроки — до суток. Доза ДЛК оказывает влияние и на продолжительность психоза — с увеличением дозы длительность его возрастает.

Психические нарушения достигают максимальной выраженности через 45 минут — 4 часа в зависимости как от дозы, так и от способа введения, при приеме ДЛК внутрь психоз

*

обычно достигает максимума через 17г—27г часа, реже — через 3—4 часа. Появлению изменений психики обычно предшествуют различные субъективные ощущения и неврологические изменения. Субъективные ощущения обычно неприятны; чувство усталости, физической слабости, напряжения, неопределенного плохого самочувствия, головные боли, головокружения, ощущения жара, холода, внутренней дрожи (объективно тремор в это время отсутствует), неприятные ощущения в различных участках тела, но чаще всего в области рта и глаз, неприятное ощущение во рту, чувство сокращения челюстей, распирание в глазах, неясность зрения, чувство давления на уши, боли и тугоподвижность мышц шеи, онемение, чувство тяжести, легкости или неопределенное «странное» чувство в конечностях, разнообразные парестезии. Гарньелло и Лукинович отмечают, что неприятные ощущения после приема ДЛК никогда не локализируются в области гениталий (в отличие от больных шизофренией). Интенсивность всех этих ощущений весьма различна, далеко не всегда все они наблюдаются у одного и того же испытуемого и могут быть выражены незначительно.

С значительным постоянством ДЛК вызывает вегетативные изменения. Чаще всего наблюдается расширение зрачков, которое иногда сочетается с вялой их реакцией на свет, недостаточностью конвергенции, изменения частоты пульса и дыхания (в начале эксперимента обычно тахикардия и тахипноэ, к концу — брадикардия и брадипноэ). Артериальное давление повышается, чаще незначительно, на 10—15 мм рт. ст., но может наблюдаться и артериальная гипотензия. Отмечены также повышенная потливость, слезотечение, слюноотечение (реже — уменьшение слюноотделения и сухость во рту), гусиная кожа, повышение температуры тела, покраснение — реже бледность кожных покровов, учащенное и болезненное мочеиспускание. Тошноты наблюдаются нередко, но почти никогда не сопровождаются рвотой. Выраженность вегетативных нарушений, особенно мидриаза, тахикардии и слюноотечения возрастает с увеличением дозы ДЛК.

Прочие неврологические симптомы непостоянны, обычно незначительно выражены и упоминаются только в отдельных работах. Чаще других описываются положительный симптом Ромберта, шаткая походка, нарушения координации движений, особенно в кистях и пальцах рук, тремор пальцев вытянутых рук и сомкнутых век. Иногда отмечаются подергивания мышц, легкая дизартрия, оживление кожных и сухожильных

рефлексов, повышение кожной чувствительности, пирамидные симптомы. Объективно констатируемых изменений со стороны внутренних органов ДЛК не вызывает, за исключением ангидиуретического эффекта. При лабораторных исследованиях отмечены лейкоцитоз, падение числа эозинофилов и незначительное увеличение концентрации сахара крови, при сахарной нагрузке гипергликемия более значительна и сохраняется дольше, чем в норме, несколько увеличивается выделение с мочой 17-кетостероидов, обнаружены, также незначительно выраженные, нарушения функции печени (проба Пытеля-Квика). Концентрация гемоглобина, остаточного азота, ЭКГ, мозговой кровоток, потребление головным мозгом кислорода и глюкозы (методика Кети и Шмидта) не меняются. Аналогичные результаты получены и у психически больных, получавших ДЛК. Увеличение основного обмена, дыхательного коэффициента, волнообразное повышение тонуса мышц на электромио-грамме отмечены только после внутривенного введения ДЛК, - после приема препарата внутрь эти изменения отсутствуют или выражены незначительно (опыты Хертле и сотр.). Некоторые данные, касающиеся, прежде всего, изменений обмена моноаминов и углеводного обмена, приведены в разделе о механизме действия ДЛК.

На ЭЭГ после приема или введения ДЛК обычно отмечают увеличение частоты и уменьшение амплитуды а-ритма, активирование р-ритма, иногда появление медленных в- и б-волн. Данные о корреляции между характером изменений ЭЭГ и психическими нарушениями неоднородны. Шварц и сотр. отметили появление во время зрительных галлюцинаций пароксизмов а-волн в затылочной доле, а при наличии галлюцинаций зрения и слуха — в височной доле. Однако далеко не все исследователи обнаружили соответствие между интенсивностью изменений ЭЭГ и тяжестью психических нарушений, тем более недостоверной является связь между характером и локализацией изменений на ЭЭГ и отдельными психопатологическими симптомами и синдромами. Многолетний опыт изучения ЭЭГ при психических заболеваниях свидетельствует об отсутствии такой связи.

Наиболее важной стороной действия ДЛК, послужившей причиной его изучения, является способность влиять на психическое состояние.

Психические изменения, вызываемые ДЛК, чрезвычайно разнообразны и охватывают все стороны психической деятельности. Наиболее выражены изменения в сфере восприятия, в первую очередь, зрительные нарушения. Краски становятся более яркими, сочными, иногда — более тусклыми, предметы кажутся окрашенными в странные неес-

тестовые цвета, порой в один цвет, очертания предметов то расплываются, то напротив приобретают более четкие контуры, цвета и формы предметов беспрерывно меняются, сами предметы приходят в движение, то уменьшаются, то увеличиваются в размерах, большие плоские поверхности становятся волнистыми, рисунок — рельефным, появляются парейдолии — различные пятна, трещины на стенах превращаются в изображение предметов, причудливые, сложные орнаменты. Зрительные галлюцинации появляются или усиливаются при закрытых глазах и в затемненном помещении, но при более выраженной интоксикации сохраняются и при открытых глазах, могут становиться почти постоянными. Галлюцинации зрения могут быть как элементарными — в виде цветных пятен, полос, точек, колец, геометрических фигур, образующих иногда мозаику, различные узоры, — так и сложными — различные лица, образы людей и животных, то мелких, то натуральных размеров, ландшафты, сложные сцены, то напоминающие виденное раньше, то воспроизводящие эпизоды из жизни испытуемого. Галлюцинации могут быть как плоскими, так и рельефными, объемными, но чаще проходят как на экране кинотеатра. Обычно они ярко окрашены, иногда в неестественные цвета (например, фиолетовая голова льва), подвижны, быстро сменяют друг друга, как в калейдоскопе, часто, по выражению Кэттелла «не атакуют личность, а проходят парадом перед ней». Как правило, галлюцинации носят характер истинных, но иногда бывают и псевдогаллюцинации.

В возникновении зрительных нарушений существенную роль играет раздражение под влиянием ДЛК сетчатой оболочки глаза. Об этом свидетельствует их усиление при раздражении прерывистым светом, а также — эксперименты Остфельда и сотр., показавших, что изменение электроретинограммы и кривой темновой адаптации происходят только под влиянием доз ДЛК, вызывающих зрительные иллюзии и галлюцинации. В дозах, не вызывающих галлюцинаций, ДЛК не вызывает и изменений электроретинограммы и кривой темновой адаптации. Однако прием ДЛК может вести к появлению зрительных галлюцинаций и у слепых (не у слепорожденных, у которых зрительные образы вообще отсутствуют), хотя у них сложные зрительные галлюцинации наблюдаются реже, чем у зрячих. Поэтому периферическое раздражение, хотя и играет важную роль, не может считаться обязательным условием возникновения нарушений зрительного восприятия.

Нарушения со стороны других органов чувств менее постоянны и разнообразны. Изменения слуха обычно ограничиваются пшеракузией (повышением чувствительности к звуку), иногда с болевым компонентом. Реже наблюдается гипоаку-

зия — звуки и голоса доносятся как бы издалека. Иногда изменяется восприятие собственного голоса. Слуховые галлюцинации — более редкие чем зрительные — обычно элементарны — шум, звон, стук и т. п. Изредка могут возникать сложные слуховые галлюцинации — музыкальные мелодии, голоса. Сравнительно часты вкусовые и тактильные иллюзии и галлюцинации (последние редки) — неприятный, металлический вкус во рту, жжение, покалывание и т. п. Обычно изменения ограничиваются повышением или понижением вкуса и осязания. Наиболее редко описываются нарушения обоняния. Слуховые, тактильные, вкусовые и обонятельные галлюцинации чаще наблюдаются у слепых, у которых, как упоминало», выше, зрительные галлюцинации менее ярки.

ДЛК часто нарушает восприятие времени, которое может субъективно как ускоряться (часы кажутся минутами или секундами), так и замедляться, — минуты и секунды кажутся годами и даже столетиями, порой испытуемые при этом чувствуют, что они состарились. Иногда возникает ощущение, что время остановилось, исчезло, что реально существует только настоящее, нет ни прошлого, ни будущего. Ускорение и замедление течения времени могут сменять друг друга — в этом случае испытуемый объективно равные промежутки времени оценивает различно: один — как несколько мгновений, другой — как месяцы и годы. В некоторых случаях может сосуществовать одновременно как правильная, так и неправильная оценка времени («долго для чувства, недолго — для рассудка»). Нарушение способности правильно оценивать продолжительность определенного отрезка времени была подтверждена и экспериментально-психологическими исследованиями, например, в опытах Бенда и Орсини, в которых испытуемым предлагалось определить продолжительность звука.

Метаморфозии, нарушения схемы тела и стоящие близко к ним дереализация и деперсонализация являются, наряду со зрительными нарушениями, одним из наиболее частых проявлений интоксикации ДЛК. Размеры предметов увеличиваются (реже—уменьшаются), искажаются, они вытягиваются или уменьшаются в длину, в ширину, представляются более упрощенными, элементарными — наподобие детских рисунков, расположенными ближе или дальше, чем в действительности. Вещи как бы отделены от окружающего, изменяется соотношение предметов (например, вилка кажется шире рта), все окружающее кажется чуждым, мрачным, безжизненным, люди— мертвыми. Еще более часты изменения схемы тела: все тело или отдельные его части увеличиваются, уменьшаются, кажутся сплюснутыми, нарушается связь между отдельными частями тела, правильность их взаимного расположения, испыты-

емые ощущают необычную легкость тела, его невесомость, отсутствие тела или его частей, растворение тела в пространстве. Отдельные части тела совершают самостоятельные движения, иногда возникает ощущение полета или падения. Более сложные, собственно деперсонализационные изменения, наблюдаются реже — при этом тело кажется чужим, существующим отдельно от личности испытуемого, который как бы со стороны наблюдает за своим собственным телом (как например в самонаблюдении Гофмана). Так называемая аутопси-хическая деперсонализация, при которой сама личность кажется измененной, разделенной на самостоятельные личности, при интоксикации ДЛК наблюдается редко.

ДЛК не вызывает грубых расстройств памяти — амнезий, конфабуляций и т. п. В эксперименте нередко, хотя и не всегда, отмечается снижение запоминания (рядов слов, цифр, картинок и т. п.). Бренгельмен и сэтр. в своих опытах отметили, что испытуемые, получившие ДЛК, обнаруживали более выраженные нарушения запоминания, если экспозиция была более длительной и, наоборот, лучше запоминали показанные им фигуры после короткой экспозиции, т. е. в менее благоприятных условиях. Аналогичные нарушения запоминания обнаруживали и больные шизофренией. У части испытуемых наблюдается оживление воспоминаний и фиксация на этих воспоминаниях. Нарушения мышления часто наблюдаются у здоровых людей после приема ДЛК и могут быть различными. Описаны замедление течения.мыслей вплоть до полной их остановки и исчезновения мыслей, сопровождающегося чувством пустоты в голове, потеря способности управлять своими мыслями. Сами мысли могут представляться испытуемому странными, непонятными, уменьшается или ослабляется интеллектуальная активность • — мысли как бы сами возникают в голове, иногда одна и та же мысль постоянно возвращается, приобретая характер навязчивости. Наряду с замедлением и затруднением мыслительного процесса может наблюдаться и ускорение течения мыслей, особая ясность их, испытуемые ощущают, что они ««приблизились к познанию правды о мире» (Сев.идж), познали истину, проникли в сущность вещей и явлений. Изменения характера мышления находят свое отражение и в речи больных, которая может замедляться, испытуемые с трудом находят слова, необходимые для того, чтобы выразить мысль, повторяются, топчутся на месте, персеверируют, иногда замолкают совсем. Ассоциации становятся неожиданными, непонятными, появляются неологизмы, испытуемые могут прибегать к чрезмерному обобщению, не будучи в то же время в состоянии конкретно ответить на вопрос или понять его переносный смысл, не могут сконцентрировать внимание

28*

D

• на определенном предмете или теме беседы. У части испытуемых, напротив, темп речи ускоряется, преобладают ассоциации по созвучию, рифмовка, болтливость. Этот вариант наблюдается менее часто. При экспериментально-психологическом исследовании также нередко отмечаются затруднения в выполнении счетных операций, увеличение количества ошибок, пословицы толкуются либо в прямом смысле, либо обнаруживается чрезмерная обобщенность толкования. Нередко при этом нарушения мышления носят своеобразный характер — испытуемые, с трудом справляющиеся с более простыми заданиями, успешно разрешают задачи более сложные. Такое соотношение, например, обнаружили Аронсон и Кли, применявшие лабиринтный тест Портеуса. В ассоциативном эксперименте Вейнтрауб, Сильверстайн и Клей отметили наряду с увеличением латентного периода реакции и неверными ответами исчезновение разницы в реакциях на индифферентные и эмоционально значимые слова-раздражители.

Могут наблюдаться в период действия ДЛК и бредовые идеи, обычно отношения, преследования и воздействия. Испытуемые считают, что за ними следят, шпионят, наблюдают за их поведением, смеются над ними, что все разговоры окружающих относятся к ним, через них пропускают ток. Может развиваться и ипохондрический бред, основанный на болезненной переработке неприятных соматических ощущений. Бредовые идеи нередко направлены против экспериментатора — испытуемые начинают подозревать, что они обмануты* врачом, который преследует какие-то тайные цели, дал им яд, хочет отравить, свести с ума и т. п.

В эмоциональной сфере нередко наблюдается эйфория, которая иногда сочетается с ускорением течения мыслей, многоречивостью, подвижностью. В этом случае состояние испытуемых обнаруживает сходство с маниакальным. Чаше однако эйфория носит нелепый, дурашливый характер. У части испытуемых отмечаются лишь внешние проявления повышенного настроения — взрывы громкого смеха, который они не в состоянии подавить, хотя не испытывают в это время ни хорошего настроения, ни желания смеяться. Однако эмоциональные нарушения не ограничиваются эйфорией, трудно даже сказать, является ли она наиболее частым вариантом. Могут наблюдаться также подавленное настроение, в сочетании либо с заторможенностью, либо с тревогой, состояние возбужденности, беспричинной тревоги, страха, подозрительность, враждебность, недоверчивость, а также слабодушие, безразличие, апатия, изредка — амбивалентность. Все эти различные чувства могут сменять друг друга — нередко с большой быстротой, например, вспышки бурного веселья почти

моментально сменяются апатией. Мимика испытуемых порой *#e* соответствует их действительному настроению — как уже отмечено, испытуемые могут смеяться, не испытывая веселья, напротив, повышенному настроению иногда сопутствует мимика тревоги и страха и т. п. Характер эмоций может не соответствовать содержанию переживаний и мыслей испытуемых*

Изменения в двигательной и волевой сфере могут быть также разнообразны, как и изменения других сторон психической деятельности. Отмечаются как усиление двигательной активности с усилением влечений, в частности, сексуального, беспокойство, так и двигательная заторможенность, абулия, вплоть до полной обездвиженности, напоминающей кататонический ступор. Так, одна из испытуемых, описанная Когеном, и сотр. после приема ДЛК оставалась неподвижной, не отвечала на вопросы, а по миновании психических нарушений сообщила, что была не в состоянии двигаться и говорить, хотя понимала смысл задаваемых ей вопросов и хотела выполнить дававшиеся ей задания. Негативизм, восковидная гибкость, симптом воздушной подушки при приеме ДЛК не описывались.

Ориентировка испытуемых в окружающем во время эксперимента обычно остается сохранной. Они понимают, что происходящее с ними является следствием приема препарата, и в большинстве случаев сохраняют критическое отношение к раз вившимся у них болезненным переживаниям и как бы наблюдают за собой и своим поведением со стороны. Достаточно полным бывает и воспоминание о происходившем. Однако чем более выражена интоксикация, тем с большим трудом отличают испытуемые иллюзии и галлюцинации от реальных предметов. Не приходится говорить о критическом отношении к происходящему и у тех лиц, у которых появляются бредовые идеи.

На высоте интоксикации, особенно после приема больших доз ДЛК, может наблюдаться как снопоподобное изменение сознания, так и картина, приближающаяся к интоксикационному делирию, — дезориентировка во времени, месте, собственной личности, бессвязная речь, последующая частичная амнезия на период психоза. Контакт с испытуемыми во время эксперимента обычно возможен, хотя и затруднен из-за возникающих у них психических нарушений, особенно при наличии двигательной и речевой заторможенности, апатии, аспонтанности, затруднении в выражении мыслей, а также в тех случаях, когда интенсивные и яркие нарушения восприятия приковывают к себе внимание испытуемого, который с трудом и неохотно отрывается от них, чтобы ответить на расспросы врача. Может наблюдаться и выраженная аутистическая установка, чувство

отгороженности от внешнего мира. Так, одна испытуемая, описанная Когенэм и сотр., рассказала по окончании эксперимента, что она видела вокруг себя прозрачную стену, отгораживающую ее от окружающих, так что ни люди не могли проникнуть в ее мир, ни она — в мир остальных людей. Эта отгороженность вызвала у нее чувство внутреннего удовлетворения, считала, что эта стена дает ей преимущество перед другими.

Изменения психики, вызываемые ДЛК, могут, взятые в целом, обнаруживать значительное сходство с различными синд-*ромами, встречающимися при «естественных» психических заболеваниях — маниакальным, гебефреническим, депрессивным, параноидным, кататоническим, делириозным и др., но чаще наблюдается пестрая, изменчивая симптоматика, с трудом укладывающаяся в рамки определенного синдрома.

ДЛК обычно хорошо переносится, не вызывает серьезных соматических нарушений, а после исчезновения психоза не оказывает, как показали катамнестические исследования, вредного влияния на здоровье испытуемых. Все же проведение подобных экспериментов требует известной осторожности, так как под влиянием психотических переживаний испытуемые могут обнаруживать неправильности в поведении, представляющие опасность для окружающих и для них самих: агрессивность, попытки к бегству. Такого рода реакции наблюдаются редко, обычно у лиц, опасаящихся опыта или у людей, которые не верят в способность ДЛК вызывать психические нарушения и впадают в панику, когда они убеждаются, что эта нарушения все же наступили и могут привести к словам и поступкам, противоречащим их привычкам и взглядам на жизнь.

Затяжные психозы, продолжающиеся несколько дней (2—3) наблюдаются чрезвычайно редко. С. Коген, собравший у 44 исследователей данные о 25 000 опытах, проведенных у 5 000 здоровых и психически больных нашел, что такая пролонгированная психотическая реакция наблюдалась всего у 8 человек, не лишь один из них был психически здоровым, правда, братом-близнецом больного шизофренией. У психически больных затяжные психотические реакции могут встречаться, поэтому на начальных стадиях психоза во избежание декомпенсации ДЛК лучше не принимать (к этому вопросу мы вернемся ниже).

Привыкание к ДЛК (в смысле развития влечения и токсикомании) не наступает, хотя в США, по данным того же Когена, в последние годы зарегистрирована тайная торговля препаратом и применение его с целью получения эйфории или острых, необычных ощущений в различного рода «ночных клубах» и тому подобных заведениях, обычно лицами уже знако-

мыми с различными наркотическими средствами. В подобных случаях возможно поступление в больницу с картиной психоза, когда вызвавшая его причина остается неизвестной врачу. Для Советского Союза такого рода опасности не имеют практического значения.

Во избежание осложнений — хотя и чрезвычайно редких — желательно предварительное изучение психического и соматического состояния испытуемого и исключение лиц, обнаруживающих характерологические нарушения или лиц с нерз-ными и психическими заболеваниями в анамнезе, в том числе и семейном, а также лиц с серьезными соматическими заболеваниями, особенно с болезнями печени (хотя больные хроническим алкоголизмом с циррозом печени неоднократно получали ДЛК без каких-либо осложнений).

Эти ограничения не касаются больных, которым ДЛК назначается с целью терапии (см. ниже).

Во время эксперимента испытуемый не должен оставаться один, а после окончания эксперимента либо остаться на ночь в стационаре, либо находиться дома под наблюдением людей, знакомых с характером опыта. Эта мера предосторожности диктуется тем, что иногда наблюдаются отставленные реакции, а при затяжных психических реакциях симптомы психоза го затухают, то усиливаются.

Следует отметить, что иногда лица, принимавшие в прошлом ДЛК, склонны приписывать ему развивающееся у них впоследствии заболевание, хотя в действительности такая связь отсутствует.

Хотя протоколы экспериментов с приемом ДЛК здоровыми людьми неоднократно публиковались в зарубежной литературе, в отечественной литературе подобные описания отсутствуют, поэтому мы считаем целесообразным привести подробное описание (самонаблюдение автора). С—в Г. В. 38 лет, принял 1 .VI. 1962 года внутрь 100 у ДЛК. Через 1 час, — легкий тремор рук, гиперсаливация, одновременно появилось непреодолимое желание смеяться, хотя никакого приятного или радостного чувства не испытывал С трудом и не всегда удается сдержать смех, -IVBCT* воял, что z лица не сходит улыбка. Стало труднее самому вести запись — рука как бы сама ускоряет движение, отче^{го} почерк становится неразборчивым, приходится буквально силой удерживать собственную руку, однако эффект незначителен — удается одну — дае буквы написать разборчиво, после чего рука начинает писать быстро, буквы не доводятся до коч-ца. То же самое происходит и при чтении, глаза скользят по тексту, перебегают от строчки к строчке и смысл прочитанного че улавливается Приходится возвращаться к началу фразы, но все повторяется снова. Этот эффект, возможно, был более отчетлив благодаря тому, что текст был анпии ский. который в обычном состоянии читаю несколько медленнее. |ем русский. Через 30 минут состояние изменилось: появилось неопределенное ощущение соматического неблагополучия, озноб, тошнота, обшая слабость.

слюноотделение уменьшилось, хочется лечь, укрыться чем-нибудь и подремать. В это же время появился легкий мидриаз и повышение артериального давления со 120/80 до 130/100, рефлекс усилился термор рук, настроение изменилось — исчезло желание смеяться, появилось ощущение какого-то недовольства. Изменился и темп речи и движений — при письме буквы выводятся медленно, после каждой буквы приходится останавливаться, закуривая папиросу замечаю, что движение как будто распадается на отдельные части — как при замедленном движении киноленты. Чтение также замедленно, читаю по складам с остановками, понять прочитанное трудно. Замедлен и темп речи и мыслей «все внутри движется медленно, торжественно, не торопясь, — спешить некуда». Исчезло желание записывать, пропал интерес к эксперименту — «все равно, какое это имеет значение». Однако в то же время сохраняется ясное понимание того, что все изменения самочувствия и поведения вызваны лекарством и что о своих ощущениях надо говорить вслух, чтобы их протоколировать. Однако сам вести протокол перестал, с этого времени (через 1 час 45 минут после приема ДЛК) протокол велся д-ром Н. А. Лавровской. Через 2 часа внимание привлекла тень в углу комнаты от шкафа и стоящей на шкафу вазы. Тень эта чем-то напоминает человека, она то вытягивается кверху, то расширяется, становится ярче, а затем бледнеет — «как будто дышит». В этой тени есть что-то неприятное, даже угрожающее, особенно неприятно ее сходство с человеком, при взгляде на нее возникает мысль о человеке притаившемся за шкафом, хотя вполне понятно, что никакого человека там нет. Внимание приковано к этой тени, от нее трудно отвести взгляд — как будто надо не спускать с нее глаз (в протоколе отмечено: «взгляд полон внимания, напряжения»). Через 2¹/_г часа состояние снова изменилось вялость, сонливость, неприятные соматические ощущения, появилось чувство бодрости, хотя желания двигаться нет. Речь стала громче, выразительней, темп ее ускорился. Появилось нарушение зрительного восприятия. Узоры на стенах и на шкафу пришли в движение, линии изменяются, движутся, то становятся отчетливыми, то расплываются, узор на стене как будто становится рельефнее или отделяется от стены, вытягивается, изменяет свою форму, сами краски стали значительно ярче, насыщеннее, выходят за рамки рисунка. Рисунок на стене, изображающий цветы, приобретает сходство с изображением голов хищных птиц с загнутым книзу крючковатым клювом (впоследствии, рассматривая этот рисунок, автор не мог установить ни I малейшего сходства с головой птицы).

Лицо врача, сидящего за столом и ведущего записи, изменяется — оно становится более широким, плоским, окраска его резкой, все лицо как бы превращается в грубо раскрашенную маску, из-за которой выглядывают как будто спрятанные за ней живые глаза, временами же в лице появляется какое-то звериное, хищное выражение, все лицо кажется асимметричным, одна половина его, обращенная к наблюдателю раздута, другая уменьшена. Движения производят впечатление, нарочитых, сам врач, сидящий за столом — как будто просто фигура, лишенная жизни, манекен, воспроизводящий движение пишущего человека. Окружающие предметы становятся то больше, то меньше, приближаются и снова отступают, стены наклоняются под углом в 75°, комната увеличивается, стоящие на шкафу фигурки приходят в движение — орел, держащий в когтях змею, мерно покачивает крыльями, а змея извивается у него в лапах, китайский дракон кивает головой. Напечатанный в газете рисунок кажется необычайно живым и рельефным, фигурки на нем двигаются, перемещаются по отношению одна к другой. Все эти изменения приковывают к себе

внимание, вызывают живой интерес, даже доставляют удовольствие, хотя изредка в них есть что-то неприятное. После закрывания глаз или перевода взгляда с одного предмета на другой движение на несколько секунд прекращается, фиксируемый глазами предмет выглядит совершенно обыденно, но затем все начинается снова. Эти остановки, перерывы в дви-

экеии вызывают известное раздражение, нетерпеливое желание снова увидеть движущиеся, меняющиеся, яркие узоры, даже опасение — неужели все кончилось. В то же время интерес собственно к эксперименту утрачен, мысль о том, что производится опыт, сохраняется, но она как бы стоит на заднем плане. Оценка времени нарушена, период в 30 минут оценивается, как 3—4 минуты. Соматически в это время отмечена легкая неустойчивость в позе Ромберга, мидриаз, артериальное давление остается повышенным 0—100). (пульс в течение всего опыта не менялся). Через 4*²/₃ часа (после приема ДЛК) все эти явления стали сглаживаться и в течение 15 минут исчезли. Заметно уменьшился мидриаз, артериальное давление вернулось к исходным цифрам. Осталось ощущение приятной расслабленности, несколько повышенное настроение. Во вторую половину дня автор успешно занимался обычными делами, хотя, по словам коллег, они обратили внимание на повышенное настроение, словоохотливость и подвижность, выходявшие за рамки обычного поведения.

Влияние ДЛК на больных неврозами, хроническим алкоголизмом и другими наркоманиями (без психоза) не обнаруживает существенных отличий по сравнению с его действием на здоровых испытуемых. Как и у здоровых людей, ДЛК вызывает у этих групп больных кратковременные, — продолжительностью в несколько часов, — психические нарушения с разнообразной симптоматикой, но с преобладанием зрительных иллюзий и галлюцинаций, метаморфозий и нарушений схемы тела, нарушениями мышления и эмоций; сохраняется обычно и способность к самонаблюдению, критическое отношение к переживаемому. Вегетативные нарушения также характеризуются преимущественно сдвигом в сторону симпатотонии (мидриаз, тахикардия, незначительное повышение артериального давления). Джиберти и Грегоретти отметили у больных истерией частоту неприятных ощущений в нижней части живота и в области гениталий (у здоровых людей такие ощущения бывают лишь как исключение), особую яркость и сценичность галлюцинаций, нередко с активным участием в них больных, фантастичность и экстраординарность деперсонализации, усиление имевшихся до приема ДЛК истерических симптомов, что создает впечатление «карикатуры на истерию».

У больных неврозами с преобладанием тревоги, боязливости чаще, чем у здоровых испытуемых, возникает во время эксперимента страх заболеть психически — «сойти с ума».

У больных неврозами, несмотря на разнообразие эмоциональных нарушений, чаще, чем у здоровых людей, усиливаются отрицательные эмоции. Так, по данным Зюлко, прием ДЛК вызвал эйфорию у 73% здоровых испытуемых и только у 16% больных неврозами; у 63% этих больных развилась дисфория. Усиление симптомов, имевшихся до приема ДЛК, отмечается и при других неврозах, в частности при неврозе навязчивых состояний. Наблюдающиеся нередко у больных неврозами большая доступность больных, оживление вытесненных воспо-

минаний, прежде скрывавшихся психологических конфликтов, послужила основанием для терапевтического применения ДЛК этой категории больных (с*л. ниже).

Больные хроническим алкоголизмом с изменениями личности, но без психоза, нередко более устойчивы к ДЛК, чем здоровые испытуемые, и при равных дозах дают более слабую реакцию. Арнольд и Хофф нашли, что у больных, перенесших белую горячку, резистентность к ДЛК выражена еще значительнее. Больные Корсаковским психозом, по их же данным, не реагируют на прием ДЛК, если у них имеются симптомы, указывающие на поражение среднего и продолговатого мозга. Если же такие симптомы отсутствуют, то реакция на ДЛК сохраняется. Роль органического поражения головного мозга и локализации этого поражения подтверждают и данные эксперимента на животных: так, Болдуин и сотр. нашли, что у шимпанзе после битемпоральной лобэктомии реакция на ДЛК изменялась, а после бифронтальной лобэктомии характер ее оставался прежним, хотя поведение животных в обычных условиях существенно нарушалось. Дача ДЛК больным белой горячкой (во время психоза) может изменить психопатологическую симптоматику, которая приобретает значительное сходство с картиной алкогольного галлюциноза.

Все перечисленные особенности, отличающие реакцию на ДЛК больных неврозами и алкоголизмом, обнаруживаются не во всех случаях и не всеми авторами, а количество наблюдений недостаточно.

Из больных психозами в узком смысле этого слова, наибольшее количество исследований проведено больным шизофренией. Этот принцип отбора вполне понятен, так как шизофрения, в частности вопросы ее патогенеза, является одной из центральных проблем психиатрии.

Обычно прием ДЛК вызывает у больных шизофренией обострение уже имеющейся психопатологической симптоматики; у больных с нарушениями мышления эти нарушения становятся более яркими, обостряются галлюцинации, бредовые идеи, кататонические симптомы, у больных, в поведении которых имеются черты дурашливости, развивается гебефреническое возбуждение, у возбужденных больных усиливает¹ возбуждение и т. д.

В качестве иллюстрации приведем 2 наших наблюдения.

Наблюдение I. Больной С-в Ю. Ф. 29 лет, в прошлом — студент техникума, заболел 9 лет назад, многократно етационировался в психиатрическую больницу, лечился несколько раз инсулиношоковой терапией, ави.и-назином, резерпином. ЭСТ. лечение каждый раз давало лишь временный и незначительный эффект. Последние 2 тлиа все время в стационаре, обычно спокойное, неряшлив, ничем че занят, бесцельно бродит по отделению, не реагирует на свидания с родными, гримасничает, подбирает и глотает окурки,

затыкает ноздри и уши ватой, корочками хлеба, открыто онанирует, иногда пытается обнимать санитарок, медсестер. На вопросы отвечает формально, односложно, часто дает ответы «мимо». Изредка обращается к врачу с вопросом: «Ну, как вы поживаете?», и не дожидаясь ответа уходит. Соматически и неврологически без особенностей.

16.11.61 принял внутрь 100 у ДЛК. Через 1 час поведение изменилось: больной громко почти непрерывно хохочет, все время в движении, бросает бумажки и кедровые орешки во врача, показывает ему язык, придав руке подобие револьвера делает вид, что стреляет в фельдшера, щелкает зубами, плюет с большого расстояния, пытается попасть в таз, хватается за волосы и за нос больных, бросает в них жеваными бумажками, глотает клочки бумаги, отпускает нелепые замечания, — «я сейчас ручку съем» или (обращаясь к врачу) — «сейчас тебе нос откушу», сопровождая их громким смехом, цинично бранится. О своих переживаниях ничего не сообщает. Отмечается мидриаз, умеренное ускорение пульса (с 54 до 76 в I мин) и небольшой подъем артериального давления (со 105/60 до 130/80). Через 3 часа введено внутримышечно 50 мг аминазина, быстро уснул.

Наблюдение 2. Больной Ж-в М. И., 30 лет, заболел 5 лет назад, когда был поставлен диагноз «психопатия». В дальнейшем был груб, циничен, пытался изнасиловать мать, высказывал отрывочные идеи преследования. С мая 1957 года находится в больнице, где все время был возбужден, гримасничал, жестикулировал, принимал вычурные позы, речь была разорвана, переговаривался с голосами, говорил о гибели всей планеты, о своих особых заслугах. Лечение инсулином, аминазином, резерпином эффекта не дало. Последние 2,5 года обычно спокоен, бездеятелен, ничем не интересуется, почти на все вопросы -отвечает: «не знаю». Старается уйти от врача, если его удерживают, озлобляется, оказывает сопротивление. Временами злобен, жестикулирует, что-то бормочет, по-видимому, галлюцинирует.

После приема ДЛК (дозы 150—400 у) оживляется, начинает громко смеяться, жестикулирует, пристально разглядывает висящий на стене портрет, делает ему какие-то знаки, подмигивает, надувает щеки, что-то показывает руками, — разводит их в стороны, вращает кисти, то растопыривает, то складывает пальцы, показывает пальцем в воздух, на себя и т. п. На вопросы не отвечает или отвечает «ничего». Лишь во время одной из проб стал вслух переговариваться с голосами, упомянул что слышит как они окликают его по фамилии, угрожают: «Ж-в, смерть тебе». В свою очередь угрожал голосам. Никаких других подробностей выяснить не удалось. Описанные изменения поведения обычно продолжались 2—2,5 часа и сопровождались как ускорением пульса и подъемом а. д., так и урежением пульса и снижением а. д.

Иногда речь идет не об усилении имеющихся, а об оживлении переживаний, наблюдавшихся у больных в прошлом, но исчезнувших в дальнейшем либо под влиянием лечения, либо спонтанно. Так например, описано у больных, подвергшихся лоботомии, оживление патологических структур, имевшихся у них прежде и сгладившихся после операции, появление шизофренической симптоматики у больных, принявших ДЛК во время ремиссии. Интенсивность этих нарушений (вызванных ДЛК) обычно меньше, чем в период психоза. У части больных появляется симптоматика, которая не наблюдалась у них до приема ДЛК, однако в этих случаях речь обычно идет о симптомах, считающихся характерными для

шизофрении и часто встречающихся при этом заболеваниях. Часто очень трудно решить, идет ли речь действительно о появлении новых симптомов или о выявлении латентной симптоматики, вследствие недоступности больных остававшейся скрытой от глаз наблюдателя. Все же, по отношению к состоянию больных в период, предшествовавший приему ДЛК, можно говорить не об обострении, а о изменении (обычно кратковременном) картины заболевания под влиянием ДЛК.

Так, больная Х., обычно целыми днями сидевшая в постели в однообразной позе с тупым безразличным выражением лица» не обращавшая никакого внимания на происходящее, мутничная, после приема 250 у ДЛК значительно растормаживается: встает, начинает ходить по комнате, останавливается перед зеркалом, подмигивает, опускает с плеч халат и рубашку, принимает кокетливые позы, пританцовывает, кружится на месте, подсаживается к телефону, закинув ногу на ногу и упираясь рукой в бок, берет телефонную трубку, что-то напевает без слов и т. п. Все это время то улыбается, то громко смеется. На вопросы по-прежнему не отвечает.

Другая больная Г-к Л. В., 42 лет, больна 16 лет, около 6 лет находится в Читинской психоневрологической больнице. Поведение больной все эти годы оставалось одинаковым. Обычно лежит в постели или сидит где-нибудь в углу, натянув халат на голову, лицо тупое, безразличное, изредка без видимой причины улыбается. На окружающих никакого внимания не обращает, почти на все вопросы стереотипно отвечает: «Не знак». Соматический и неврологический статус без особенностей.

Через 3 часа после приема 150 у ДЛК (1-я проба) развилось состояние речевого и двигательного возбуждения: больная расхаживает по комнате, стучит кулаком по стене, по дивану, совершает размашистые движения, принимает вычурные, горделивые позы, временами кружится по комнате, как бы исполняя какой-то странный танец. Все это время почти непрерывно громко и с пафосом говорит, не обращаясь ни к кому из присутствующих, лицо напряженное, несколько растерянное, иногда выражает угрозу, злобу или радость. Речь разорвана: «Ты мне за что... я все знаю, что случится за книжку... артистка, зачем же ты жених... книга... зачем же бог... я это хорошо помню... буду киноартистка... за бога я различу всем миллион... но как же солнце и за границей я различу в Чите* и т. д. Часто новторяет одни и те же слова — киноартистка, Жених, миллион и т. п., включает в речь названия попадающихся ей на глаза предметов, персеверировует. На вопросы врача внимания не обращает, пульс ускорен — 144 в I мин (до приема ДЛК — 60 в 1 мин), артериальное давление повысилось со 100/65 до 150/100. Такое состояние продолжалось несколько часов и сменилось обычным для больной апатоабулическим синдромом, (собственные наблюдения).

Значительно реже отмечается появление симптоматики не только не наблюдавшейся у больных в прошлом, но и не характерной для шизофрении вообще — преобладание зрительных иллюзий и галлюцинаций, расстройства ориентировки в окружающем. Мы наблюдали такое состояние, сходное с делирием, лишь у одного из наших больных.

Больной П-в В. И. 31 года. Психически болен 9 лет, с 1952 года все время в психиатрической больнице. Бездеятелен, временами беспокоен, открыто онанирует, беспричинно смеется. Считает себя здоровым, но больничной обстановкой не тяготится: «помаленьку и здесь проживем».

Словоохотлив, речь разорвана, дает противоречивые ответы, часто отвечает не на вопрос. Иногда упоминает о том, что слышит мужские и женские голоса. Соматически и неврологически — без особенностей.

15.XI.60 г. принял внутрь 100 у ДЛК. В течение 3 часов заметных изменений в состоянии больного не произошло. Затем появился резкий мид-риаз, гиперемия лица, двигательное и речевое возбуждение. Больной громко, бессвязно говорит, ни к кому не обращаясь, временами вскакивает, со словами: «пойду в театр, похулиганю там» бежит по отделению, затем возвращается на койку. На стенах видит движущихся «кукол» оранжевого и кирпичного цвета, показывает на них пальцем, слышит шум моторов, голос попугая, повторяющий: «Вовка дурак! Вовка дурак!», а также «Голос Америки», но неразборчивый. Внимание больного привлекается с трудом, ае узнает окружающих, называет их вымышленными именами, неправильно называет город, где он находится, не знает текущего года, месяца и числа. Через 30 минут после внутримышечного введения 50 мг аминазина возбуждение прекратилось, через 1 час — сонлив, узнал врача, правильно ответил на вопрос, где он находится, назвал текущий год и месяц. Вскоре уснул, спал 3 часа. По пробуждении несколько упорядоченней, чем обычно, рассказал, что ему казалось будто он находится в кинотеатре, что вокруг него не больные, а зрители, слышал песни, музыку, «голос попугая» видел ярко окрашенных кукол, зеленых и красных змей. В последующие дни состояние и поведение такие же, как и до приема ДЛК.

Иногда наблюдается так называемый «прорыв аутизма» — больные становятся общительными, словоохотливыми, даже болтливыми, охотно рассказывают врачу о своих переживаниях.

По вопросу о чувствительности больных шизофренией к ДЛК мнения исследователей расходятся. Большинство исследователей отмечает, что изменения, вызываемые ДЛК, у больных шизофренией выражены слабее, чем у здоровых людей и для получения выраженной реакции требуются значительно большие дозы, чем у психически здоровых. Однако высказывалось также мнение, что шизофреники отличаются от здоровых людей не чувствительностью к ДЛК, но лишь способностью описывать свои переживания, а П. Хоу находил, что реакция у больных шизофренией более интенсивна, чем у здоровых испытуемых.

Эти различия, по-видимому, зависят и от подбора больных. Давность заболевания сама по себе не играет существенной роли, но чем более выражены изменения личности, тем более слабой становится реакция. По данным Накакуки у деградированных шизофреников менее выражены лишь субъективные переживания, тогда как изменения эмоциональности и моторики выражены так же или сильнее, чем у здоровых. Наши наблюдения над больными хронической шизофренией с большой давностью заболевания и выраженными изменениями личности, преимущественно апато-абулическим синдромом, также свидетельствуют о значительной резистентности этих больных к ДЛК. Несмотря на то, что дозы ДЛК значительно превыша-

ли дозы, достаточные для получения отчетливой картины интоксикации у здоровых людей (мы доводили ее до 350—400 у, т. е. 5—6 у/кг; обычная же доза для здоровых людей 1 — 2 у/кг) лишь в 6 из 111 проб реакции могла быть расценена как интенсивная, тогда как в 62 пробах она была слабой, ограничиваясь лишь незначительным изменением настроения и моторики, а в 12 пробах состояние больных не изменилось.

Устойчивость больных шизофренией по отношению к ДЛК проявляется помимо слабой выраженности реакции, также в ее меньшей продолжительности. Однако затяжные реакции — продолжающиеся несколько дней, а иногда недель, наблюдаются именно при шизофрении. Коген, основываясь на собранных им сведениях о 5000 как здоровых, так и психически больных, получавших ДЛК, сообщил, что затяжные психотические реакции наблюдались у 7 психически больных (но общего количества больных и их распределения по диагнозам он не приводит). Мы наблюдали такие затяжные психозы у 2 из 28 больных.

Больной П-в, 46 лет, болен около 30 лет, последние годы почти все время находится в психиатрической больнице, последнее поступление 12.7.1960 г. В больнице спокоен, ничем не занят, неряшлив, эмоционально снижен, манерен, галлюцинаций и бреда не обнаруживает. После приема 100 у ДЛК стал громко хохотать, утверждая в-то же время, что ему вовсе не весело, наблюдались повторные рвоты, обильное слюноотделение, не сколько раз упомянул, что «по радио гипноз идет», но объяснений никаких не дал. Уснул через 30 мин. после внутримышечного введения 50 мг аминазина. По пробуждении рассказал, что ему казалось, что он загипнотизирован, что гипнотизер мысленным воздействием заставлял его смеяться, вызывает тошноту. В последующие дни продолжал жаловаться на тошноту, утверждая, что это делается нарочно, что ему «по радио дают рвоту», стал жаловаться на голоса, которые цинично бранят его, заставляют онанировать. Внешне поведение больного не изменилось. Жалобы на тошноту, бредовая их трактовка и слуховые галлюцинации исчезли через месяц под влиянием лечения аминазином в дозах до 1000 мг в день (пробы с ДЛК не повторяли), в конце аминазинотерапии состояние больного оставалось таким же, как до пробы с ДЛК.

Сам характер реакции больных шизофренией на ДЛК отличается от реакции здоровых испытуемых прежде всего тем, что более часто наблюдаются слуховые галлюцинации, а также тактильные и обонятельные, тогда как выступающие на первый план у здоровых зрительные иллюзии и галлюцинации и расстройства схемы тела редки у больных шизофренией. Накакуки говорит об «аудиторизации» образов у больных шизофренией в отличие от «визуализации» их у здоровых людей после приема ДЛК.

Эмоциональные изменения, как и у здоровых, могут быть весьма различными — эйфория (иногда появление мимики веселья, смеха, без соответствующих изменений настроения), тревога, страх, подавленное на-

строение. В двигательной сфере чаще констатируется оживление моторики — возможно, потому, что на фоне присущей многим больным шизофренией и вне приема ДЛК вялости, аспон-танности, двигательной заторможенности усиление этих симптомов легко может остаться незамеченным.

Некоторое влияние на картину изменений, вызываемых ДЛК у больных шизофренией может оказывать и форма заболевания. Это выражается не только в том, что ДЛК часто усиливает уже имеющиеся налицо симптомы, но и в отмечавшейся, например, в литературе частоте эйфории у больных с картиной «шизофренического дефекта» и, напротив, преобладании тревоги у кататоников. Эти и подобные им наблюдения не могут считаться достоверными, так как основаны на наблюдениях отдельных авторов над небольшими группами больных.

Что касается вегетативных изменений, то они ни по характеру симптомов, ни по их интенсивности не отличаются от изменений, обнаруживаемых у здоровых испытуемых.

Изучение действия ДЛК на больных другими психическими заболеваниями проводилось небольшим количеством исследователей и небольшим группам больных, поэтому трудно судить насколько постоянны отмечающиеся у них особенности

реакций на ДЛК.

У больных циркулярной депрессией отмечено углубление депрессии, усиление чувства собственной вины перед окружающими и появление идей самообвинения, которые не характерны ни для психически здоровых, ни для больных шизофренией. Вместе с тем можно наблюдать и появление эйфории, уверенности в своих силах и их переоценка, ускорение течения мыслей, а также реакции характерные для здоровых — зрительные иллюзии и галлюцинации, не связанные по содержанию с их болезненными переживаниями, визуализация представлений, гиперакузия и другие, в том числе и «шизо-френоподобные симптомы», как например, несоответствие эмоций ситуации и содержанию мыслей больных.

У маниакальных больных может как становиться более выраженным маниакальный синдром, так и появляться обычный (для здоровых лиц) тип реакции. Нуньес отметил появление шизофреноподобной симптоматики у больных, перенесших маниакальную фазу и принимавших ДЛК во время светлого промежутка.

Появление шизофреноподобной симптоматики у олигофренов описано Бельсанти. Вместе с тем Приори нашел, что у сборной группы больных, включавшей как олигофренов, так и больных алкоголизмом и психиопатиями, речь под влиянием ДЛК становилась более выразительной, они употребляли сло-

•

ва и обороты речи, которые вне приема ДЛК были им несвойственны и смысл которых они (в обычном состоянии) понимали смутно.

У больных эпилепсией, в том числе височной эпилепсией, обнаружена повышенная устойчивость к ДЛК- У части больных Балестриери удавалось путем дачи ДЛК воспроизвести картину ауры или психомоторного припадка. Вегетативная симптоматика, несмотря на все разнообразие симптомов, как у здоровых испытуемых, так и больных неврозами и психозами, характеризуется преимущественно симпатотонией, появление ее предшествует появлению психических нарушений, а выраженность примерно одинакова — при одинаковых дозах — у здоровых и у больных. Некоторые исследователи отмечали параллелизм между выраженностью вегетативной и психопатологической симптоматикой, однако связь эта непостоянна и отмечается далеко не всегда. Об этом свидетельствует и уже отмеченный выше факт, что больные шизофренией, не обнаруживающие значительных психических нарушений после приема ДЛК, в то же время не отличаются от здоровых людей выраженностью вегетативной реакции. Мы в наших исследованиях больных хронической шизофренией не могли установить постоянной зависимости между такими симптомами симпатотонии как мидриаз, тахикардия и повышение артериального давления, и выраженностью психических нарушений. Не было ни совпадения во времени этих нарушений, ни корреляции между максимальной выраженностью вегетативных и психических изменений во время одной и той же пробы

Ежедневный прием ДЛК ведет к быстрому развитию привыкания, которое выражается в ослаблении и полном исчезновении реакции, несмотря на увеличение, иногда весьма значительное, в 4 раза и более, доз ДЛК. Такое привыкание наблюдалось у здоровых людей, у наркоманов, у психически больных, оно появляется уже на второй—третий день. После перерыва в приеме ДЛК чувствительность к нему быстро восстанавливается, сроки полного восстановления чувствительности по данным разных авторов варьируют от 3 дней до 1 недели. Имеются, однако, отдельные наблюдения, в которых привыкание не наступало. Так, Эйбрамсон сообщает о здоровой женщине, получавшей ежедневно возрастающие дозы ДЛК, у которой психические изменения появились на 4-й день. Сходные наблюдения приводит Бельсанти, исследовавший действие ДЛК на психически больных — у некоторых из них при продолжительном применении ДЛК наблюдался «диссоциативный эффект», постепенно исчезающий после прекращения приема ДЛК. Однако подобные случаи представляют собой исключение из общего правила. В экспериментах на животных 2е§

привыкание к ДЛК наблюдается с меньшим постоянством, чем у людей и, повидимому, зависит от характера изучаемой реакции. Так, в опытах на крысах, обученных влезанию на столб, которое подкреплялось пищей, тормозящее действие ДЛК на эту реакцию постепенно исчезало при ежедневном его введении. В то же время вызывавшееся ДЛК у крыс ускорение реакции бегства (в ответ на раздражение электрическим током) сохранялось и при ежедневном введении ДЛК — привыкание не наступало. Представляют интерес исследования перекрестного привыкания. После приема в течение нескольких дней ДЛК и прием мескалина не вызывает обычной реакции. При обратном порядке прием мескалина ослабляет реакцию на последующую дачу ДЛК, но эффект этот менее отчетлив и постоянен — реакция на ДЛК полностью не исчезает. Если испытуемые — здоровые и психически больные — принимают ДсПК после достаточного интервала, то сила реакции, по мнению большинства исследователей, остается такой же, как и в предшествующих опытах, если испытуемые получают равные дозы ДЛК, и усиливается при увеличении дозы. Однако мы могли отметить у больных хронической шизофренией частое ослабление реакции, несмотря на увеличение доз ДЛК, дававшихся с достаточным интервалом (7—8, а иногда и 10—12 дней) во избежание привыкания. Только у 2 больных из 24 удалось, увеличив дозу ДЛК в 2—4 раза, получить значительно более интенсивную реакцию, а у половины больных реакция во время последней пробы была слабее по сравнению с первой или вообще исчезала, несмотря на значительное повышение доз. В связи с разнородностью как характера психических нарушений, вызываемых ДЛК, так и их интенсивности, возникает вопрос о причинах этого разнообразия. Так как большинство испытуемых не страдало соматическими заболеваниями, то учитывались 2 фактора: доза ДЛК и особенности личности испытуемых и обстановки, в которой проводился опыт. Доза ДЛК несомненно играет существенную роль. Чем она выше, тем более выраженными становятся психические изменения, тем чаще становится неполной или исчезает совершенно способность критически относиться к своим переживаниям. Некоторые испытуемые, многократно принимавшие ДЛК, научались с большой точностью определять величину принятой ими дозы. Менее отчетлива однако связь между качественными особенностями реакции и дозой ДЛК. При равных дозах у различных лиц возникают различные психопатологические симптомы и синдромы, реже такое же различие наблюдается

и у одного и того же испытуемого. Можно лишь отметить, что по мере увеличения дозы чаще развиваются состояния возбуждения, близкого к кататоническому, а также картины, сходные с токсическим делирием. Аффективные (эмоциональные) синдромы чаще преобладают при малых и средних дозах ДЛК, а минимальные дозы, оказывающие влияние на психику, нередко ведут к состоянию, напоминающему алкогольное опьянение.

Ряд наблюдений показывает, что характер реакции в известной мере зависит от особенностей личности испытуемых. Нередко отмечалось, что гипоманиакальные состояния развиваются у лиц с циклотимным складом характера, а бредовые идеи появляются у лиц склонных к подозрительности и недоверчивости; люди, по натуре своей мягкие и дружелюбные, остаются такими и после приема ДЛК, а ипохондричные или раздражительные становятся еще более ипохондричными или раздражительными. О роли особенностей личности свидетельствуют и наблюдения над психически больными. Выше уже упоминалось, что ДЛК часто ведет к обострению истерических черт у истеричных, шизофренических симптомов — у шизофреников, реакций тревоги у невротиков, тоскливости — у депрессивных больных. По наблюдениям Эйбрамсона люди, дающие реакции на плацебо («инертное вещество»), чаще дают и выраженную реакцию на прием ДЛК.

В этом плане представляет интерес наблюдение Уилкинса и сотр. над двумя однояйцевыми близнецами, выросшими вместе и в один и тот же день получившими одну и ту же дозу ДЛК. У одного из близнецов, склонного к депрессии, настроение стало подавленным, у другого, склонного иронически относиться ко всему происходящему, — развилась эйфория. В дальнейшем, когда испытуемым было разрешено общаться между собой, подавленное настроение у первого из них сменилось эйфорией (по мнению авторов — благодаря индукции).

Однако не удается установить постоянной зависимости между характером здоровых испытуемых или особенностями клинической картины психических больных и картиной психических нарушений, вызываемых ДЛК. В частности, невозможно предсказать заранее, на основании знакомства с испытуемыми (или исследования их с помощью психологических тестов) — каков будет характер реакции. Иногда один и тот же человек в разные дни дает разные реакции на прием одной и той же дозы ДЛК. Помимо постоянных черт характера, очевидно играет некоторую роль и состояние человека в период, непосредственно предшествовавший приему ДЛК, его отношение к эксперименту, обстановка, в которой проводится исследование. Все эти факторы, сколько нам известно систематиче-

Г

ски не исследовались. Можно лишь отметить усиление реакции, если испытуемый остается в одиночестве. Интересно наблюдение Малитца и сотр., которые нашли, что лица, согласившиеся на проведение экспериментов за денежное вознаграждение, давали менее яркую психопатологическую симптоматику, оставались более упорядоченными в поведении (по выражению авторов—лучше интегрированными) чем добровольцы, согласившиеся на эксперимент, желая больше узнать о науке, о самом препарате, лучше узнать себя или принести пользу человечеству.

В картине психоза, вызванного приемом ДЛК, как и при психических заболеваниях вообще, несомненно находят отражение как измененная непосредственно обусловленные влиянием препарата на ЦНС, так и психологическая реакция личности на происходящие с ней изменения, в частности, на измененное восприятие реального мира.

Если же речь идет о психически больных, то необходимо учитывать и вызванные заболеванием изменения ЦНС, в частности, наличие органических изменений в головном мозгу, их локализацию и распространенность, о чем говорилось выше

П. Хоу, предложивший называть первую группу симптомов первичными, а вторую — вторичными, относит к первичным симптомам различные ощущения, нарушения восприятия, схемы тела, нарушения мышления, некоторые эмоциональные нарушения (например — эйфорию, экстаз), а к вторичным — преимущественно эмоциональные реакции и, прежде всего, чувство тревоги, которое, по его мнению, сопровождает изменения восприятия действительности и собственного тела. В подтверждение этого мнения Хоу ссылаясь на то, что при повторных экспериментах чувство тревоги обычно ослабевает, т. е. испытуемый привыкает к условиям опыта. Очевидно, что интенсивность первичных симптомов зависит, в первую очередь, от дозы ДЛК, а интенсивность вторичных симптомов — от особенностей личности. Более слабая реакция больных шизофренией на ДЛК может отчасти зависеть от того, что у них, в силу вызванных болезнью изменений эмоционально-волевой сферы, вторичные симптомы выражены слабо или отсутствуют. На практике разграничение первичных и вторичных симптомов может встречать значительные, часто непреодолимые трудности, так как объективных критериев для такого разграничения не существует. По-видимому, в картине экспериментального психоза, вызванного ДЛК (как и при других интоксикационных психозах), особенности личности выступают тем отчетливее, чем меньше доза ДЛК, а по мере ее повышения на первый план выступают собственно симптомы отравления и уменьшается полиморфизм синдромов.

Оживленная дискуссия развернулась по вопросу о том, могут ли быть уподоблены экспериментальные психозы, вызванные ДЛК, психозам, наблюдающимся в клинике, и если да, то каким именно. Часть авторов, ссылаясь на преобладание зрительных иллюзий и галлюцинаций, их изменчивость и подвижность, редкость галлюцинаций слуха, наблюдаемые иногда расстройства ориентировки в окружающем, сближает эти психозы с другими экзогенными (инфекционными и интоксикационными) психозами, другие подчеркивают сходство с шизофренией, третьи отмечают своеобразие экспериментальных психозов, отличающее их как от экзогенных психозов, так и от шизофрении. Так как шизофрения является проблемой, которую наиболее активно разрабатывают психиатры всех стран на протяжении полувека, то наибольшие споры вызвал вопрос о сходстве и различиях экспериментальных психозов и шизофрении и о возможности рассматривать психические нарушения, вызываемые ДЛК, как экспериментальную «модель» шизофрении и изучать на этой модели вопросы патогенеза и лечения этого заболевания.

Действительно, ряд симптомов, вызываемых ДЛК, обнаруживает значительное сходство с симптомами наиболее часто наблюдаемыми у больных шизофренией. ДЛК вызывает у части испытуемых своеобразные нарушения мышления — их остановку, исчезновение, странные ассоциации, чрезмерную генерализацию в сочетании с утратой понимания переносного смысла и упрощенным, конкретным толкованием, например, пословиц. Наблюдается и несоответствие между трудностью задачи и ее разрешением — нередко испытуемые, не справляющиеся с простым заданием, без особенных трудностей разрешают задание более сложное. В ряде психологических тестов отмечено сходство между изменениями, наблюдаемыми у больных шизофренией и здоровых людей, принявших ДЛК. Прием ДЛК вызывает и своеобразные нарушения в эмоциональной сфере — апатию, дурашливый, неадекватный характер эйфории, несоответствие между эмоциями и их внешним выражением, между эмоцией и объективной ситуацией и содержанием мыслей. Описаны и состояния кататонического возбуждения. Психические нарушения обычно развиваются на фоне сохранной ориентировки в окружающем и собственной личности. Отмечены и некоторые черты сходства в обменных реакциях — так Хоугленд и сотр. отметили и у больных шизофренией вне приема ДЛК и у здоровых после приема ДЛК уменьшение выделения с мочой неорганического фосфора и увеличение выделения фосфора после введения АКТГ; Арнольд и сотр. — сходные нарушения в обмене янтарной кислоты (см. ниже). Эти данные, разумеется, имеют весьма относительное

значение, так как до настоящего времени не обнаружено никаких обменных нарушений, характерных для шизофрении.

Конечно, наряду с чертами сходства имеются и различия - преобладание зрительных иллюзий и галлюцинаций, нестойкость и изменчивость симптоматики, отсутствие распада личности, критическое отношение к происходящему.

Однако при сопоставлении психоза, вызванного ДЛК, и шизофренией многие исследователи как бы упускают из виду, что при первом речь идет о кратковременной реакции и что вряд ли можно ожидать, что в течение нескольких часов разовьется картина, сходная с изменениями, наблюдающимися у больных, в течение ряда месяцев или даже лет страдающих психическим заболеванием. Реакцию на ДЛК можно сравнивать только с начальными симптомами шизофрении, притом развивающейся остро, когда о ряде изменений, как например, распаде личности еще не может быть речи, т. к. они развиваются значительно позже. Но и в этом случае имеется весьма существенное различие: испытуемый, получающий ДЛК, знает, хотя бы в самых общих чертах, о характере эксперимента, он предупрежден, что у него разовьются психические нарушения, что они вызваны препаратом и быстро закончатся без вредных для него последствий. Понятно, что в этих условиях ему значительно легче, чем больному, у которого начинается психоз, сохранять критическое отношение к происходящему с ним и что реакции такого испытуемого на свои переживания будут значительно отличаться от реакций человека, болеющего шизофренией. Введение же здоровым людям ДЛК без предупреждения и без их согласия по вполне понятным причинам не практиковалось.

При демонстрации врачам-психиатрам больных шизофренией и здоровых в состоянии экспериментального психоза, врачи часто не в состоянии были решить, кто из больных страдает шизофренией и кто получил ДЛК. В качестве иллюстрации приведем один такой эксперимент — Холлистера — результаты которого он приводит как доказательство различия между экспериментальным психозом и шизофренией. Из 78 врачей (главным образом, психиатров и психологов, работавших в психиатрических больницах), прослушавших запись беседы с больными шизофренией и испытуемыми, получившими ДЛК, псилоцибин или препарат IB—32g правильный диагноз поставили 66—75% врачей. Между тем, по условиям опыта разграничение было значительно облегчено тем, что больные говорили в прошедшем времени, а испытуемые — в настоящем, но присутствовавшим было предложено «не обращать на это внимания».

С нашей точки зрения, вопреки мнению автора, эти данные

скорее доказывают сходство экспериментальных психозов и шизофрении, чем их различие.

Таким образом, экспериментальные психозы обнаруживают значительное сходство с шизофренией. Это не доказывает, конечно, что в основе шизофрении лежит отравление веществом, сходным по строению или по своим свойствам с ДЛК или другим психотомиметическим средством. Такое предположение высказывалось, но оно ничем не доказано, и до настоящего времени в организме больных шизофренией или любым другим психическим заболеванием не обнаружено никаких веществ, сходных с ДЛК.

Вопрос о дифференциальной диагностике психозов, вызванных ДЛК, с другими психозами не имеет практического значения, так как всегда известно, что больной или здоровый получил ДЛК, — упоминавшееся выше сообщение о подпольной продаже ДЛК в США для нашей страны значения не имеет. Однако сравнение психических нарушений, вызываемых различными психотомиметическими средствами, представляет значительный теоретический интерес. Этот вопрос будет рассмотрен в заключительном разделе — после описания влияния на психику псилоцибина и прочих психотомиметиков.

Изучение взаимодействия ДЛК с другими препаратами и способов купирования экспериментальных лизергиновых психозов направлено с одной стороны на выяснение механизма действия ДЛК, с другой — на уточнение механизма действия самих лекарственных средств с тем, чтобы попытаться лучше выяснить возможности их применения для лечения наблюдающихся в клинике психозов. Естественно, что наибольшее внимание привлекли к себе нейролептические средства, широко применяемые в современной психиатрии. Наиболее эффективным средством купирования экспериментальных психозов оказался хлорпромазин (отечественный аминазин). Введение небольших его доз (50—75 мг% предпочтительно внутримышечно, а не внутрь, т. к. в последнем случае эффект появляется позже) быстро устраняет симптомы вызванного ДЛК психоза.

Однако, если доза мала, то через несколько минут купирующее действие хлорпромазина исчезает и психические нарушения возобновляются. Легче всего снимается вегетативная симптоматика. Из психопатологических симптомов в первую очередь исчезают тревога и напряженность. Если же этого не происходит, то не меняется и остальная психопатологическая симптоматика. После профилактической дачи хлорпромазина, как однократно, так и в течение нескольких дней, психопатологическая симптоматика, обусловленная действием ДЛК, выражена слабее, а вегетативная часто не появляется вовсе. Од-

нако профилактическое действие хлорпромазина менее отчетливо, чем его купирующий эффект. Аналогичное действие оказывает гидроксизин (атаракс). Резерпин при введении на фоне уже развившихся психических нарушений купирует их, но менее эффективно и постоянно чем хлорпромазин. Предварительная дача резерпина в дозе 2—4 мг обычно не оказывает влияния на развитие и течение психоза, вызванного ДЛК. При увеличении же дозы резерпина до 6—7.5 мг психические и неврологические нарушения, вызванные ДЛК, могут становиться более тяжелыми (при этом может усиливаться сходство с шизофренией) и к ним, кроме того, присоединяются побочные симптомы действия резерпина. Иногда при этом наблюдается также своеобразный симптом, который не возникает при изолированном действии ДЛК или резерпина: шипящий звук в голове, за которым следует ощущение ослепительной вспышки света и чувство полета в воздухе.

Френивел (азациклонол) также способен купировать психические нарушения, обусловленные ДЛК, хотя менее эффективно и постоянно, чем хлорпромазин. Предварительный прием френквела в течение нескольких дней или недель может ослаблять реакции на последующий прием ДЛК, но его профилактическое действие не всегда отчетливо, у части больных интенсивность реакции на ДЛК не изменяется, либо изменяется только симптоматика — характер реакции, а не ее выраженность. Обычно френквел, даже если он предотвращает развитие психопатологической симптоматики, не устраняет и не изменяет ни характера, ни выраженности вегетативных нарушений, которые остаются такими же, как до его назначения. Данные о влиянии барбитуратов на психические нарушения, вызываемые ДЛК, противоречивы — описано как устранение симптомов психоза, так и частичный эффект (гл. обр. снятие эмоциональных нарушений), и отсутствие эффекта.

Иногда отмечается уменьшение симптомов отравления ДЛК под влиянием стимуляторов ЦНС — производных амфетамина. Это, по-видимому, обусловлено тем, что психические нарушения возникают в состоянии переходном между сном и бодрствованием (гипнотические фазы по И. П. Павлову). Испытуемые, получившие ДЛК, часто испытывают сонливость, но не могут уснуть. Как повышение тонуса ЦНС с помощью стимуляторов, так и дальнейшее углубление торможения с помощью снотворных и нейролептических средств может в этих условиях привести к купированию экспериментального психоза.

Данные о применении других лекарств немногочисленны.

Предварительное введение кортизона (Кларк и Кларк) ил» преднизона (Эйбрамсон) не оказывало существенного влияния на картину и течение Лизергиновского психоза. Ямада нашел, что гистамин является антагонистом ДЛК, устраняя вызываемые им психические нарушения, тогда как антигистаминный препарат рестагин — их усиливает.

Энгью и Хоффер применяли как антидот ДЛК никотиновую кислоту. Введение 200 мг никотиновой кислоты на высоте психоза, вызванного дачей 200 у ДЛК, снимало все нарушения кроме эмоциональных (по мнению авторов — наименее характерных) у 4 из 5 здоровых испытуемых. Если же ДЛК давали после 3-дневного введения никотиновой кислоты, в дозе 9 г в день, то галлюцинации и явления дереализации заметно смягчались, хотя и не исчезали полностью, а изменения «я» и переживание нереальности происходящего становились ярче и выступали на первый план. Психоз, таким образом, становился гораздо более сходным с шизофренией, чем при изолированном применении ДЛК.

Не дали положительного результата попытки усилить психотомиметический эффект ДЛК с помощью атропина, основанные на том, что ДЛК оказывает преимущественно симпатотоническое действие, а атропин, устраняя холинергические компоненты действия ДЛК, должен усилить преобладание симпатической (эрготропной) системы и тем самым психотомиметический эффект. Ни предварительное введение (за полчаса до ДЛК) 1,2 мг атропина (наблюдения Кларка и Блисса), ни введение 1 мг атропина после ДЛК (наблюдения Миллера и сотр.) в опытах на здоровых людях не изменило характера и интенсивности реакции на ДЛК, хотя вегетативные нарушения иногда усиливаются. Лишь Форрер и Голднер, введшие 6 больным шизофренией 1 мг атропина за 4½ часа до приема ДЛК, отметили усиление эйфории и большую частоту галлюцинаций. Мы не наблюдали усиления психических изменений при введении больным шизофренией до 3 мг атропина через 1—2 часа после приема ДЛК, — отмечено лишь усиление тахикардии. Немногочисленность наблюдений, различие в дозах атропина и сроках его введения (по отношению к приему ДЛК) не позволяют сделать определенных выводов, хотя вопрос этот представляет несомненный интерес — ряд данных указывает на роль вегетативных центров в генезе психических нарушений. Нужны дальнейшие наблюдения, в которых время наибольшей выраженности реакции на атропин совпадало бы с временем максимальной реакции на ДЛК. Таким образом, экспериментальный психоз, вызванный ДЛК, может быть купирован целым рядом препаратов. Однако действие каждого из них отличается известными особенностями.

»

стями Если хлорпромазин наиболее легко подавляет вегетативную симптоматику, то френквел, даже в тех случаях, где он подавляет психопатологические проявления лизергинового психоза, не изменяет характера и выраженности вегетативных реакций. Далее, в то время как купирующее действие хлорпро-мазина прежде всего проявляется в сглаживании эмоциональных сдвигов, первитин и особенно никотиновая кислота, в первую очередь, снимают нарушения восприятия и мышления, мало влияя на эмоциональные нарушения. Это свидетельствует о том, что пути купирования экспериментального психоза различны. Другая бросающаяся в глаза особенность заключается в том, что большинство перечисленных препаратов (хлорпромазин, амитал, первитин, никотиновая кислота) сглаживают или полностью снимают симптоматику уже развившегося лизергинового психоза, в то время как применение их с целью профилактики оказывается гораздо менее эффективным, а при применении никотиновой кислоты и резерпина происходит только трансформация психоза. Эта последняя особенность не получила, сколько нам известно, никакого разъяснения.

Не обнаружено ни общей структуры, ни общих фармакологических свойств антидотов ДЛК. В целом, эта серия исследований мало помогла выяснению механизма действия как ДЛК, так и исследовавшихся "препаратов. На основании влияния лекарств на экспериментальный психоз нельзя сделать достоверных выводов об их эффективности при психических заболеваниях — так, например, резерпин, с успехом применяемый для лечения психозов, нередко усиливает психические нарушения, вызванные ДЛК.

ДЛК как терапевтическое средство

Неоднократно наблюдавшиеся при применении ДЛК рас-тормаживание больных, повышение настроения, большая доступность контакту послужили основанием для попыток использовать ДЛК как средство лечения неврозов и психозов.

Ряд авторов с успехом применял ДЛК при различных неврозах, обычно в сочетании с психотерапией. Дозы ДЛК, как правило, не превышали 100 — 150 у. Так, Джиберти, Грегориетти и Боэри наблюдали значительное улучшение состояния у 17 из 35 больных неврозами, в том числе у 7 из 8 больных с неврозом навязчивых состояний, получавших ДЛК 1 раз в неделю. Сэндисон и Уайтлоу, сочетавшие назначение ДЛК

1 раз в неделю с хлорпромазином (аминазином), вводившимся в дозах 75—150 мг в день в течение 5 дней после каждого эстриема ДЛК, отметили выздоровление у 21 больного, значительное улучшение у 20 и умеренное улучшение с выпиской из

20*

30*

»

больницы еще у 20 из общего числа 93 больных различными невротами. Эти авторы также указывают на успешность лечения больных невротом навязчивых состояний, в частности навязчивого страха загрязнения. При каземистическом изучении, проведенном через 6 месяцев — 2 года и более после окончания лечения, терапевтический эффект оказался достаточно стойким. Так, из 21 больного, выписанного с выздоровлением или значительным улучшением, это улучшение через 2—3 года сохранилось у 19 человек. Льюис и Слоун получили хороший результат у 12 из 23 больных невротами. Сходные данные получены и рядом других исследователей. Показанием к назначению ДЛК принято считать неврот навязчивостей, невроты тревоги, некоторые сексуальные нарушения. Несмотря на то, что применение ДЛК основано на его растормаживающем действии, не удается установить постоянной зависимости между характером реакции на ДЛК и последующим терапевтическим эффектом.

С известным успехом применяли этот метод — повторные приемы ДЛК и психотерапевтические беседы — и при хроническом алкоголизме. Единственное различие заключалось в том, что больные алкоголизмом — более устойчивые к ДЛК — получали и большие дозы препарата — до 200—400 у на прием. По сообщению Хвелоса и сотр. из 40 больных алкоголизмом, лечившихся таким способом, 16 человек перестали пить, 13 стали употреблять алкоголь в меньших дозах и менее часто, у остальных И больных лечение не дало эффекта.

Механизм терапевтического действия ДЛК при невроты и хроническом алкоголизме большинство авторов объясняет психологически, чаще всего с позиций психоанализа. Указывают на возможность выявления скрытых комплексов, бурного отреагирования («катарзис») и последующего выздоровления. Авторы, не разделяющие взглядов психоаналитиков, говорят об облегчении анализа переживаний больных, улучшении контакта, об изменении точки зрения на сложившуюся ситуацию, отчасти обусловленном новизной и особым характером переживаний, как о факторах, которые способствуют успеху психотерапии. Доказательства, подтверждающие правильность этих концепций, обычно не приводятся, да вряд ли и можно их привести, однако практический результат не может быть отвергнут на том основании, что объяснение этого результата недостаточно обосновано.

Неоднократно предпринимавшиеся попытки применения ДЛК для лечения шизофрении не дали отчетливых результатов. Большинство исследований проведено на небольших группах больных. При шизофрении с небольшой давностью заболевания Йост наблюдал наступление ремиссии после несколь-

ких проб с ДЛК. Однако широкое применение ДЛК свежеезаболевшим больным шизофренией вряд ли целесообразно, так как в этих случаях хороший эффект дают и другие методы лечения. Более интересны попытки лечения больных с большой давностью болезни, резистентных к другим методам лечения. Судя по отдельным сообщениям, имеющимся в литературе, ДЛК в этих случаях малоэффективен. Это подтверждает и наш опыт лечения 24 больных шизофренией с большой давностью заболевания и преобладанием апато-абулического синдрома. Только у 3 больных наступило незначительное (вну-трибольничное) улучшение, но и оно оказалось нестойким и исчезло уже через 2—3 недели после окончания лечения. Однако обострение течения шизофренического процесса, превращение вяло текущей шизофрении с бедной симптоматикой в острый приступ с продуктивными психопатологическими симптомами может повысить эффективность обычно применяемых методов — инсулинотерапии, ЭСТ, лечения нейролептическими средствами. Речь, таким образом, идет не о непосредственном лечебном действии ДЛК, а об изменении с помощью этого препарата картины заболевания и реактивности больных. Немногочисленные попытки такого рода были предприняты. Сэндисон и Уайтлоу купируя экспериментальный лизергино-вый психоз хлорпромазином (методика, аналогичная методике Денбера и Мерлиса, купировавших хлорпромазином мее~ калиновый психоз у больных шизофренией,— см. главу о мес-калине) добились улучшения у 7 больных из 14, в том числе у 3 больных шизофренией и 2 — парафренией, прежде без успеха лечившихся другими методами. Йэст сообщает об успешном применении ЭСТ на фоне обострения, вызванного ДЛК. Хофф и Арнольд применяли ДЛК, чтобы «превратить гебефреническую форму шизофрении в кататоническую или параноидную», а затем проводили шоковую терапию.

Приведем историю болезни наблюдавшейся нами больной, у которой развитие обострения непосредственно вслед за пробами с ДЛК и чрезвычайно быстрый и полный эффект последующей аминазинотерапии, которая до назначения ДЛК и обострения симптоматики не дала никакого эффекта, говорят в пользу предположения о прямой связи между ремиссией и применением ДЛК (вернее, комбинации ДЛК с аминазином).

Речь идет о молодой женщине 27 лет, которая в 22 года лечилась в районной больнице по поводу какого-то «астенического состояния», а спустя год — в возрасте 23 лет — впервые поступила в областную психиатрическую больницу (1957 год). За 1 месяц до поступления стала утверждать, что она околдована, что ее хотят убить, слышала лай собак, шум машин за окном. В больницу поступила в состоянии резкого психомоторного возбуждения. В больнице пела, плясала, гримасничала, обнажалась, сыпала себе голову крошками хлеба, ложилась и а обеденные столы и т. п. От-

веты нелепы, разорваны, иногда заявляла: «Ну, хватит, буду отвечать как-следует», после чего давала 1—2 правительных ответа. Временами с кем-то переговаривалась, высказывала отрывочные идеи отношения и преследования, в окружающем ориентирована. Через полгода стала спокойной, но баяй. бездеятельной, манерной, малодоступной, на лице временами неадекватная улыбка, иногда обращается к врачам с нелепыми требованиями — подарить ей золотые часы и кольцо, дать «врачебные книги»—она будет врачом и т. п. К родным безразлична, от выписки отказывается. Изредка бывает злобной. После длительно курса аминазинотерапии и инсу-линошоковой терапии больная в мае 1959 года выписана в состоянии не-которого улучшения: стала внешне упорядоченной, но оставалась* вялой, манерной, малообщительной, на вопросы отвечает обычно контрвопросами. Переведена на инвалидность. Дома пробыла 1 год 4 месяца. Занималась домашним хозяйством, неправильностей в поведении родные не отмечали. В сентябре 1960 года стала разговаривать сама с собой, избивала дочь и 29.IX.60 года повторно поступила в больницу. В больнице спокойна, первые дни гримасничала, речь разорвана, по типу словесной окрошки, через несколько дней перестала отвечать на вопросы, целыми днями молча лежала в постели, не реагировала на окружающее, лицо безразличное, изредка беспричинно улыбается, за собой не следит. Лечение аминазином (средняя суточная доза 250 мг в день, продолжительность 3 1/2 месяца) не дало никакого эффекта.

С 17.11 по 17.1 II 61 г. проведено 4 пробы с ДЛК с интервалом в 7 дней, по 100—250 у на прием. Непосредственная реакция на прием ДЛК ограничивалась лишь легкой эйфорией, однако после окончания лечения ДЛК состояние обострилось: больная стала злобной, циничной, агрессивной, начата разговаривать — речь была разорванной, высказывала отрывочные бредовые идеи воздействия. 27.1 II. 61, т. е. через 10 дней после последнего приема ДЛК начата аминазинотерапия. Уже в первую неделю лечения больная стала спокойнее, а через 3 недели поведение больной стало правильным. Она охотно отвечала на вопросы (но о своих переживаниях в предшествующий период не рассказывала, ограничивалась фразой: «было и прошло»), беседовала с больными. Сама изъявила желание помогать в отделении персоналу, всегда аккуратно одета, приветлива. Беспокоится о дочери. В течение месяца временами по вечерам слышала мужские голоса, понимала, что это — болезнь и, хотя и тяготилась обстановкой больницы сама просила не выписывать ее, пока она полностью не излечится. Больная сообщила, что после приемов ДЛК у нее также появлялись галлюцинации слуха — «как будто рядом или на улице что-то говорят, а что — разобрать нельзя» (Объективно во время проведения проб никаких признаков галлюцинаций выявить не удавалось). После 2-х месяцев лечения наступила полная ремиссия и больная выписана в июне 1961 года без признаков психического заболевания.

- Методика искусственного обострения и последующего лечения шизофрении является эмпирической, но представляет известный практический интерес. Наш опыт, однако, свидетельствует, что ДЛК мало пригоден для обострения симптоматики при хронической шизофрении, так как эта категория больных наряду с резистентностью к обычным методам лечения обнаруживает и большую устойчивость по отношению к ДЛК, в результате чего обострение — и даже выраженная непосредственная реакция — как правило, не наступают. Попытка использовать ДЛК для дифференциальной диаг-

яостики диагностически неясных случаев оказалась безуспешной, так как с одной стороны и у здоровых могут после его введения развиваться шизофреноподобные симптомы, а с дру-ой — у больны : шизофренией з типичных для нее наг. ше-яий мышления и эффективности (псевдояевротическая форма шизофрении) такие типичные нарушения могут не появиться и после введения ДЛК.

Единиичные попытки лечения депрессивных состояний с помощью *III* К (основанные на его эйфоризирующем действии) не дали убедительных результатов и были оставлены в связи с появлением ряда эффективных антидепреесивных средств. Не привлекли к себе внимания и сообщения Бюссова о возможности лечения депрессии комбинацией резерпина и ДЛК. Помимо психических заболеваний, ДЛК применяли (в малых дозах, не вызывающих галлюцинаций) при головных болях сосудистого происхождения. В»виду токсичности ДЛК этот способ не получил распространения, но производное ДЛК — десерил или препарат UML-491, являющийся как и ДЛК антагонистом серотонина, с успехом применяется при мигрени и других заболеваниях, *гд.* ^ на первый план выступают сосудистые головные боли. Обмен ДЛК изучен, главным образом, в экспериментах на животных. ДЛК быстро всасывается и уже через несколько минут исчезает из крови. Во внутренних органах наиболее высокое содержание ДЛК обнаруживается в печени и почках, но ДЛК проникает во все внутренние органы, уже через 10—15 минут после парэнтерального введения достигая максимальной концентрации. В головном мозгу содержится значительно меньше ДЛК, чем в большинстве внутренних органов, по данным Бонда, экспериментировавшего на крысах, всего около 0,01 введенного животным радиоактивного ДЛК приходится на головной мозг. В самом мозгу наибольшее количество ДЛК обнаруживают в мозжечке, затем следуют в убывающем порядке ганглии ствола головного мозга, области лимба *III* гипокампа, серое вещество коры и наконец — белое вещество (опыты Арнольда и Гофмана на мышах и морских свинках). ДЛК располагается как внутри нервной клетки — глав.ным образом, в цитоплазме — так и на ее поверхности, образуя тонкую сетку. Основная часть ДЛК, по-видимому, метаболизиру-ется печенью и через желчные ходы поступает в кишечник, где уже через 3—12 часов обнаруживается 70—80% введенного ДЛК. Обратное всасывание из кишечника не происходит. По данным Бойда около 80% ДЛК выводится с калом (в течение 60 час), около 8% с мочой (за 36 час.) и около 4% — с выдыхаемым воздухом (за 12 час). В неизмененном виде выводится очень небольшая часть ДЛК, большая же его часть мета-

болизируется, «образуя (по Аксельроду) 2-одеси-ДЛК, не оказывающий влияния на ЦНС. Бойд сообщает, что в моче крыс с помощью хроматографии выделено 4 метаболита ДЛК, но идентифицировать их не удалось. Появление ДЛК в головном мозгу после парентерального введения указывает на его способность проникать через гемато-энцефалический барьер, хотя некоторые авторы отмечали различия в действии ДЛК в зависимости от способа его введения. Так, Джинзел нашел, что рефлекс на раздражение хеморецепторов сонной артерии тормозятся после внутрижелудочкового введения ДЛК, тогда как его внутривенное введение такого действия не оказывает.

Моннье полагает, что ДЛК воздействует, в первую очередь, на восходящую активирующую ретикулярную систему, активируя ее, и одновременно угнетает интерламинарную систему таламуса. Однако нельзя исключить и непосредственного воздействия на кору головного мозга. Представляют интерес исследования на кошках, проведенные Пурпура, который нашел, что ДЛК тормозит передачу в аксодендритических синапсах и облегчает ее в аксосоматических синапсах. По имеющимся в литературе данным к аксодендритическим относятся ретикуло-корткальные синапсы и синапсы, связывающие асоциационные зоны в коре головного мозга. Таким образом, ДЛК, нарушая связи между отдельными зонами коры головного мозга, может вести к нарушению их согласованной деятельности, одновременно изменяя тонус нервной клетки (благодаря торможению ретикуло-корткальных связей).

Следует однако заметить, что попытки изучения механизма действия ДЛК в опытах на животных и перенесение этих данных на человека представляются весьма спорными. Во-первых, чувствительность к ДЛК различных видов животных весьма различна, так для мышей доза в 100 мг/кг (т. е. примерно в 100 000 раз превышающая дозу, вызывающую психические нарушения у человека) не является смертельной, тогда как обезьяны погибают после введения в 20 раз меньшей дозы — 5 мг/кг. Между тем изменения, вызываемые ДЛК, в частности, изменения ЭЭГ различны в зависимости от дозы. Во-вторых изменения поведения, вызываемые ДЛК — обычно состояние возбуждения с симпатотонией ■ — трудно сравнивать с изменениями, наблюдаемыми у человека, у которого помимо ДЛК играют роль и особенности психического состояния, отношение к эксперименту и т. д., не говоря о значительной разнице между психической деятельностью человека и животного. Ряд изменений обмена, обнаруживаемые у животных, как например, уменьшение потребления головным мозгом кислорода, торможение активности хол'инэстеразы часто не обнаруживают корреляций с изменениями поведения самих живот-

ных, либо не соответствуют изменениям, обнаруживаемым у человека (потребление мозгом кислорода у человека не изменяется), либо вызываются дозами ДЛК во много раз .превышающими дозы, даваемые человеку (напр., торможение активности холинэстеразы отмечено в опытах *in vitro* при концентрации ДЛК в 1000 раз большей, чем в организме человека). Все эти эксперименты показали, что ДЛК оказывает влияние и на ЦНС различных животных, обнаружили ряд черт сходства между действием ДЛК на человека и животных (например, преобладание симпатотонического эффекта), но не дали данных, достаточных для объяснения психотомиметического эффекта ДЛК.

Механизм психотомиметического действия ДЛК остается невыясненным. Следует отметить, что большая часть исследований, посвященных выяснению этого механизма, появилась в первые годы широкого применения препарата, в последние годы не получено новых и сколько-нибудь существенных данных. В начале 50-х годов был отмечен ряд изменений углеводного обмена, вызываемых ДЛК у человека. Майер-Гросс и сотр. нашли, что ДЛК увеличивает содержание в крови гексозомонофосфата, тогда как содержание янтарной, молочной, иривиноградной кислот и АТФ не менялось. Введение больших количеств глюкозы частично устраняло симптомы интоксикации ДЛК, если ее концентрация в крови достигала 200— 300 мг %. Они пришли к выводу, что ДЛК задерживает гликолиз на стадии образования гексозомонофосфата, чем возможно объясняется его токсическое действие на головной мозг. Сгорание глюкозы не проходит стадию образования гексозомонофосфата — отсюда ее способность ослаблять эффект ДЛК, обеспечивая мозг достаточным количеством питательных веществ. Однако корреляция во времени между нарушениями обмена углеводов и психическими нарушениями в этих опытах не была отчетливой.

Арнольд и Гофман обнаружили у здоровых людей получивших 100 у ДЛК более значительное увеличение концентрации янтарной кислоты в сыворотке крови и в спинномозговой жидкости, по сравнению с контрольной группой испытуемых, не получавших ДЛК. По их данным, как у больных шизофренией, так и у здоровых людей после приема ДЛК отношение содержания янтарной кислоты в тканях к содержанию ее в крови меньше единицы (в норме коэффициент больше единицы). Окончание лизерпинового психоза сопровождается возвратом к норме этого коэффициента, а сама янтарная кислота блокирует действие ДЛК при соотношении 60 000 молекул янтарной кислоты на 1 молекулу ДЛК. Из этих данных был сделан вы-

вод, что ДЛК нарушает усвоение янтарной кислоты, блокируя ферменты, участвующие в ее окислении.

Обе группы работ исходят из предположения, что ДЛК должен нарушать углеводный обмен, т. к. головной мозг человека метаболизирует почти исключительно глюкозу, а малое количество ДЛК указывает, что он воздействует на фермент-ные системы. В обеих сериях работ получены данные, свидетельствующие о нарушении углеводного обмена под влиянием ДЛК, хотя характер этих нарушений в работах Майер-Гросса и сотр. отличается от описанных Арнольдом и сотр. Однако наличие -причинно-следственной связи между нарушениями углеводного обмена и психическими нарушениями не доказало. Сколько нам известно, эти данные не были никем опровергнуты, хотя и не подверглись проверке в других лабораториях. Однако сами авторы не продолжали попыток подтвердить и уточнить полученные ими данные — или, по крайней мере, не сообщили о результатах такой проверки. Что касается попытки на основании особенностей углеводного обмена показать наличие сходства между шизофренией и психозом, вызванным ДЛК, то она не может считаться доказательной, т. к. изменений углеводного обмена, характерных для шизофрении и отличающих ее от других психических заболеваний, пока не обнаружено.

Фишер, Георги и Вебер, исследуя с помощью модифицированной пробы Квика функциональное состояние печени, нашли, что ДЛК нарушает функции печени и что у 'испытуемых, у которых эти нарушения не возникают, отмечается также соматическая и психическая устойчивость по отношению к ДЛК. Нарушения функции печени обнаружили после приема ДЛК у 13 из 15 испытуемых также Сангинетти и сотр. Эти первоначальные данные также не были ни подтверждены, ни опровергнуты в дальнейшем, поэтому определенного вывода о роли нарушений функции печени в генезе психических нарушений, вызываемых ДЛК, сделать нельзя.

Однако больные хроническим алкоголизмом с нарушениями функции печени не обнаруживают повышенной чувствительности к ДЛК, что противоречит гипотезе о роли изменений печени.

Р. Фишер отметил зависимость между степенью сродства к протеину шерсти (которая выражается в количествах вещества, которое может адсорбировать одно и то же количество шерсти) и дозами психотомиметиков (ДЛК, моноэтил амида лизер-тиновой кислоты и меокалина), вызывающими психические нарушения. Чем больше сродство к протеину шерсти, тем меньше дозы, вызывающие сходные по интенсивности психозы. Высокая степень сродства к протеину шерсти ряда лекарственных

средств, в том числе хлорпромазина и резерпина, превышающая сродство к нему психотомиметиков, послужили основанием для предположения, что купирующее действие этих лекарств, — следствие соревновательного торможения. Этому последнему предположению противоречит слабый профилактический эффект хлорпромазина и резерпина: если бы в основе их действия лежало соревновательное торможение, то именно (Предварительный прием антидота должен был быть более эффективным, т. к. гипотетические рецепторы, на которые воздействует ДЛК, оказались бы заблокированными ко времени его приема. К тому же резерпин оказывает слабое действие на психоз, вызванный ДЛК, а иногда усиливает его. В целом данные Фишера могут, в лучшем случае, помочь заблаговременно определению активности психотомиметических средств, но ни в коей мере не выяснят механизма их действия.

Психологические объяснения, как например, точка зрения Геккера, который полагал, что психопатологическая симптоматика является результатом нарушения интенциональной сферы, аффективное[™] и импульсивности, вряд ли заслуживают рассмотрения, т. к. вообще ничего не объясняют, а лишь выражают другими словами известные клинические факты.

Наиболее активно изучалась связь между действием ДЛК и обменом моноаминов—адреналина и серотонина. Так как нарушения обмена моноаминов в последнее время широко исследуют и привлекают для объяснения действия не только ДЛК, но и ряда других веществ, в том числе ингибиторов МАО, резерпина, мескалина, то рассмотрение этого вопроса мы вынесли в специальный раздел. Пока отметим только, что эти исследования также не объясняют механизма психотомиметического действия ДЛК. Действие производных ДЛК. Наряду с ДЛК был синтезирован и изучен ряд его производных, полученных как изменениями боковой цепочки, так и изменениями в кольце. Стерео-изомеры ДЛК (лево-вращающие) в дозах до 0,5 мг не вызывали психических нарушений у людей. 1-ацетил-ДЛК и 1-метил-ДЛК оказывают такое же действие на психику, как и ДЛК, но последний в дозах, значительно превышающих дозы ДЛК {в 2—5 и более раз). При замене амидной группы в боковой цепочке получен ряд препаратов (диметиламид, дипропила-мид, дибутиламид лизергиновой кислоты и т. д.), ни один из которых не обнаружил сколько нибудь значительного влияния на психику, хотя некоторые из этих препаратов (например, дибутиламид лизергиновой кислоты) вызывали такие же вегетативные нарушения, как и ДЛК. Наибольший интерес представляет изучение моноэтиламида лизергиновой кислоты (МЛК). Он вызывает психические

нарушения у здоровых испытуемых в дозах, заметно превышающих дозы ДЛК — 0,25—0,75 мг, обычно вводимых подкожно или внутривенно. Первая фаза — вегетативных нарушений — обнаруживает сходство с изменениями, вызываемыми ДЛК, — наблюдаются тошнота, головокружения, слюно- и слезотечение, потливость, различные парестезии, ускоренное или затрудненное дыхание. Мидриаз, тахикардия, повышение артериального давления наблюдаются с меньшим постоянством, чем после приема ДЛК. Психические нарушения длятся 2—4, реже — 6 часов. В отличие от ДЛК на первый план выступает состояние вялости, апатии и адинамии. Речь и движения становятся замедленными, уменьшается желание двигаться, появляется сонливость, но сон не наступает. Испытуемые говорят медленно, монотонно, темп мышления и речи замедлены, они с трудом находят нужные слова, иногда появляется ощущение пустоты в голове, забывчивость, порой достигающая столь выраженной степени, что картина приобретает сходство с Корсаковским синдромом. При экспериментально-психологическом исследовании Бальби и сотр. обнаружили чрезмерную обобщенность ответов, неопределенность их, напоминающие нарушения мышления у больных шизофренией, хотя и менее выраженные. Речевая и двигательная заторможенность может быть столь значительной, что испытуемые со-» вершенно перестают разговаривать и двигаться, хотя понимают, о чем их спрашивают, и хсят ответить или выполнить указание экспериментатора. В подобных случаях состояние их весьма сходно с кататоничееким ступором, особенно, если 'появляется восковидная гибкость, — застывание в приданных пэза.х. Состояние ступора обычно длится недолго — до получаса — представляя собой как бы эпизод в картине экспериментального психоза. В эмоциональной сфере преобладает безразличие ко всему происходящему, порой связанное с чувством своеобразного блаженства, — вследствие исчезновения неприятных переживаний. Реже появляется чувство тревоги или подавленное настроение.

Иллюзии и галлюцинации — в отличие от ДЛК — отсутствуют или выражены незначительно, они появляются с большим постоянством, если дозу МЛ К увеличивают до 1—2 мг, но и в этих случаях чаще наблюдаются лишь иллюзии и псевдогаллюцинации. Расстройства схемы тела, метаморфопсии также редки, но зато у большинства больных появляется деперсонализация и дереализация; мир как бы тускнеет, появляется чувство отделения личности от тела, исчезновения границы между телом и окружающим миром, иногда тело как будто вовсе исчезает и остается «одна мысль»; испытуемые чувствуют, что личность

их изменилась, стала не такой, как прежде, разделились на несколько личностей. Как известно, принято считать, что такси характер нарушения чаще наблюдается у больных шизофренией, в то время как метаморфопсии и расстройства схемы тела чаще возникают при интоксикации, инфекциях и органических поражениях головного мозга.

Критическое отношение к происходящему, как правило, сохраняется во время опыта, но у части испытуемых, получивших МЛК, отмечаются подозрительность, бредоподобные идеи отношения. После сглаживания психических нарушений, вызванных МЛК, сохраняется астения.

Изменения со стороны мочи, крови (в том числе содержания сахара в крови), функциональных проб печени отсутствуют.

У больных неврозами МЛК вызывает такие же психические изменения, как у здоровых людей. У «их, правда, отмечены •состояния тревоги и двигательного беспокойства в начальном периоде экспериментального психоза, а после исчезновения апато-ади'намического -синдрома — кратковременные онейроидные состояния с галлюцинациями и фантастическими -переживаниями. Однако ввиду ограниченного числа наблюдений нельзя с уверенностью оказать, что эти особенности характерны именно для больных неврозами и не могут (встречаться у здоровых людей. Отмечено также усиление симптомов невроза после введения МЛК. Больные шизофренией после введения МЛК становятся спокойнее, более безразлично относятся к имеющимся у них галлюцинациям и бредовым идеям, но сами галлюцинации и бред сохраняются. Отмечено успокоение ■и апатия и у больных олигофренией (возбужденных). Срок действия МЛК у психически больных, как и у здоровых, исчисляется несколькими часами.

Таким образом, психические изменения, вызываемые МЛК, отличаются гораздо большим однообразием по сравнению с ДЛК> -не обнаруживают зависимости от особенностей личности или характера заболевания.

При введении МЛК на фоне психических нарушений, вызванных ДЛК, эти последние могут усиливаться, но если ДЛК вызвал беспокойство, тревогу, эйфорию и т. п., то из-за преоб* ладания апатии эти изменения сглаживаются.

Привыкание к хЭДЛК достаточно «не изучено. По данным Зольмса оно наступает в течение 5 дней, но если МЛК вводят 1 раз в день, а «а ночь дают снотворное, то привыкание не наступает-

Для лечебных целей МЛК 'Практически не применяете!. Только Майлуф и сотр. сообщили о том, что группа возбужденных больных, — '- эпилептиков и олигофренов, — стала значительно спокойнее, «получая в течение 4 месяцев МЛК. Меха-

низ действия МЛК практически не изучен. В экспериментах на кошках Музелла и Бароне установили, что действие МЛК зависит от характера поражения в головном мозгу (отсутствие влияния на животных, подвергшихся лоботомии, усиление агрессивности после удаления поля 24 «по Бродмау; появление кататонических симптомов после удаления $2/3$ поясной извины), высказали предположение, что МЛК активирует гнпо-таламические структуры. Других сведений в доступной -нам литературе мы не нашли. Амид лизергиновой кислоты в таких же дозах, как и МЛК ведет .по наблюдениям Зольмса к вялости и развитию сна^ галлюцинации не появляются и при увеличении дозы.

Таким образом, по мере отнятия этиловых групп исчезает галлюциногенное действие и нарастают апатия, адинамия, абулия.

Вопрос о значении исследований ДЛК и его производных рассмотрен в заключительной главе раздела *о психотомиметических средствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Банщиков В. М. и Столяров Г. В. — Ж. невропат, психиатр* 1959. № 2, стр. 222.
2. Вавилов а Н. М., Клявина М. П., Образцова Г. А. — Ж* высш. нервн. деят-сти, 1963, т. 13, стр. 81.
3. Иванова Р. А., Ларичева К. А., Мильштейн Г. И. — Ж. невропат, психиатр., 1962, т. 62, стр. 1.359.
4. Abood L., Romanchek L. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 66,, p. 812.
5. A b r a m s o n H. — J. Ment. Sci., 1960, v. 106, p. 1120.
6. A b r a m s o n H., Gettner H., Hewitt M. - Nature, 1962, v. 193, p. 320.
7. Abramson H., Hewitt M., coll. — J. Psychology, 1958, v. 45, p. 75.
- 8. Abramson H., Jarvik M., Kaufman M., coll — J. Psychol., 1955, v. 39, p. 3. ■ 9. Abramson H., Jarvik M., Gorin M., H i r s c h M. — J. Psychol., 1956, v. 41, p. 81.
10. Abramson H., Skiarofsky B. — Arch. gen. Psychiat., 1960, v. 2,, p. 89.
11. Abramson H., Skiarofsky B., Baron M., Gettner H. — Arch., Neurol. Psvchiat, 1957, v. 77, p. 439.
12. Abramson R, Skiarofsky B., Baron M., Fremant-Smith — Arch. Neurol. Psychiat., 1958, v. 79 p. 201.
13. Abramson H., Skiarofsky B. — Arch. Gen. Psychiatry, 1960, v. 2, p. 89.
14. A g n e w N., H o f f e r A. — J. Ment. Sci., 1955, v. 101, p. 12.
15. Anderson E., Rawnsley K. — Mschr. Psychiat. Neurol., 1954, v. 128, p. 38.
16. Andersen H., Kristensen K-, Knudsen K. — Ugeskr. Laeg; 1961, v. 123, p. 1449.
17. A p t e r J. — Fed. Proc, 1958, v. 17, p. 5.
18. Arnold O., H o f f H. — Wien Z. Nervenheilk, 1953, Bd. 6, S. 129.

19. Arnold O., Hofmann G. — Wien. Z. Nervenheilk, 1955, Bd. 11, S. 92.
20. Arnold O., Hofmann G., Leupold-Lowenthal H. — Wien. Z. Nervenheilk, 1957, Bd. 13, S. 370.
21. Arnold O., Hofmann G., Leupold-Lowenthal H. — Strahlentherapie, 1958. Sonder Bd. 38, S. 59.
22. Arnold O., Hofmann G., Leupold-Lowenthal H. — Wien. Z. Nervenheilk, 1958, Bd. 15, S. 15.
23. Aronson H., Klee G. — J. Nerv. Ment. Dis., 1960, v. 131, p. 536.
24. Aronson H., Waterman C, Klee G. — J. Clin. Exper. Psychopathol., 1962, v. 23, p. 17.
25. Axelrod J., Brody R., Witkop B., Evarts E. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 66, p. 435.
26. Baldwin M., Lewis S., Bach S. — Neurol. Psychiat, 1960, v. 13, p. 351.
27. Balestrieri A., Fontanari D. — Rass. neurol. veget., 1957, v. 12, p. 293.
28. Balestrieri A., Fontanari D. — Arch. gen. Psychiat., 1959, v. 1, p. 279.
29. Baruk H., Launay J., Berges J., Perles R., Conte C — Ann. med. psychol., 1958, v. 1, p. 127.
30. Becker A. — Wien. Z. Nervenheilk, 1949, Bd. 2, S. 402. 31. Beecher H.-J. Chron. Dis., 1958, v. 8, p. 253.
32. Belsanti R. — Acta Neurol., 1952, v. 7, p. 340.
33. Belsanti R. — Acta Neurol., 1955, v. 10, p. 460.
34. Benda Ph., Orsini F. — Ann. med.-psychol., 1952, v. 2, p. 525.
35. Benda Ph., Orsini F. — Ann. med.-psychol., 1959, v. 1, p. 550.
36. Benda D., Hill T., Schmidt E. — Psychiat. Neurol., 1958, v. 135, p. 273.
37. Bercel N., Travis L., Dinger L., Dreikurs E. — Arch. Neurol. Psychiat., 1956, v. 75, p. 588.
38. Bergen J., Beisaw N. — Fed. Proc, 1956, v. 15, p. 15.
39. Bergen J., Perkins L., Hayano M. — Proc. Soc. Exper. Biol., Med., 1962, v. 111, p. 427.
40. Bergouignan M., Seilhean A. — Presse med., 1960, v. 56, p. 2176.
41. Berlin L., Guthrie Th., Weider R., Goodell R, Wolff H. — J. Nerv. Ment. Dis., 1955, v. 122, p. 487.
42. Berthiaume M. — Un Med. Can, 1956, v. 85, p. 555.
43. Bertino J., Klee G., Kollier D., Weintraub W. — J. Clin. Exper. Psychopathol., 1960, v. 21, p. 293.
44. Bertino J., Klee G., Weintraub W. — J. clin. exper. Psychopathol., 1959, v. 20, p. 218.
45. Bishop P., Field G., Hennesy B., Smith J. — J. Neurophysiol., 1958, v. 21, p. 529.
46. Bickensdorfer E. — Arch. Psychiat. u. Z. Neur., 1952, v. 188, p. 226.
47. Blough D. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 66, p. 733.
48. Boardman W., Goldstone S., Lhamon W. — Arch. Neurol. Psychiat., 1957, v. 78, p. 321.
49. Bonivento M., Donini G. — Lav. neuropsychiatr., 1957, v. 20, p. 283.
50. Boyd E. — Arch. internat. pharmacodyn., 1959, v. 120, p. 292.
51. Boyd E., Rothlin E., coll. — J. Nerv. Ment. Dis., 1955, v. 22, p. 470.
52. Boyd E., Rothlin E., coll. — J. Pharmacol. exper. Therap., 1955, v. 113, p. 6.
53. Bradley P., Elkes C, Elkes J. — J. Physiol., 1953, v. 121, p. 50.

54. Br a 11 e m o C. E. — Lasseniks B. — Nord. Med., 1963, № 7. p. 193. 5*. B r e n g e l m a n n J. — J. Ment. Sci.. 1958, v. 104, p. 1226.
56. Brengelmann J., Laverty S., Lewis D. — J. Ment. Sci., 1958, v. 104, p. 144.
57. B r o d i e B. — Mod. Med., 1958, v. 26, p. 69.
58. B r o p h y J. — Marquette Med. Bev., 1959, v. 24, p. 198.
59. Brown B., Feldman R., B r a u n D. — Fed. Proa, 1955, v. 14, p. 322.
60. B r и c k e R, G o e r o 1 a k G., S t u m p f Ch. — Arch, exptl. Pathol. Pharmakol., 1961, Bd. 240, S. 461.
61. B r z e c k e A. — Pol. Tyg. lek., 1962, v. 12, p. 440.
62. Busch A., Johnson W. — Dis. Nerv. Syst, 1950, v. 11, p. **241**.
63. C a 11 a w a y E. — Ann. intern. Med., 1955, v. 42, p. 721.
64. C a r l s o n V. — J. corp. ohvsioi . nsychoL 195Я v. 51, p. 528.
65. C a 11 e 1 J. — В кн. Hoch Pa Zubin J. (edit) Experimental Psychopat-hoi. N. Y. — London, 1957, p. 218.
66. Chandler A., Hartman M. — Arch, gen Psychiat., 1960, v. 2, p. 286.
67. Cholden L., Kurland A., Savage Ch. — J. Nerv. Ment. Dis., 1955, v. 122, p. 211.
68. C h w e 1 o s N., B 1 e w e 11 D., Smith C, Hotter A. — Quart. **J. Stud. Ale, 1959, v. 20**, p. 577.
69. C 1 a r k L., B 1 i s s E. — Arch. Neurol. Psychiat., 1957, v. 78, p. 653.
70. C 1 a r k L., C 1 a r k L. — J. Nerv. Ment. Dis., 1956, v. 123, p. 561.
71. C 1 i n e H., F r e e m a n H. — Psychiat. Quart, 1956, v. 30, p. 676.
72. C o h e n S. — J. Nerv. Ment. Dis., 1960, v. 130, p. 30.
73. C o h e n S., D i t m a n K. — J. A. M. A., 1962, v. 181, p. 161.
74. **Cohen** S. E i s n e r' B. — Arch. Neurol. Psychiat., 1959, v. 81, p. 615.
75. Cohen S., Fichman L., G r o v e r E. — Amer. J. Psvchiat., 1958, v. 115, p. 30.
76. Condrau G. — Acta psychiat. neurol. Scand., 1949, v. 24, p. 9.
77. D a v i e s M., D a v i e s T. — Lancet, 1955, v. 269, p. 1090.
78. De C a r o D. — Lav. neurunsichiat., 1956, v. 18, p. 491.
79. D e 1 a y J., B e n d a Ph. — Encephale, 1958, v. 47, p. 169.
80. D e 1 a y J., B e n d a Ph. — Encephale, 1958, v. 47, p. 309.
81. Delay J., Pichot P. — C. r. Soc. Biol., 1951, v. 145, p. 1609.
82. D e 1 a y J., T h u i 1 1 i e r J. — Sem. hop. Ther., 1957, v. 1, p. 7.
83. Dhawan B. — Arch, internat. pharmacodyn, 1959, v. 123, p. 186.
84. Ditman K., Whittlesey J. — Arch. Gen. Psychiatry, 1959, v. 1. p. 47.
85. Ditman K-, W h i t 1 1 e s e y — Arch. Jen. P?*vchi*t.. 1959, v. 1, p. 64.
86. D r a s k o c i M. — Brit. J. Pharmacol., 1960, v. 15, p. 29.
87. D u r a n d V. — J. — Ann. med. nsychol., 1960. v. 1, p. 401.
88. F b a u g h F. — J. A. M. A., 1955, v. 158, p. 732.
89. E i s n e r B., C o h e n S. — J. Nerv. Ment. Dis.. 19Я8, v. 127, p. 528.
90. E k b o m K. — Acta neurol. scand., 1962, v. 38, p. 313.
- '91. Elkes C, Elkes J., Mayer — Cross W. — Lancet, 1955, p. 1, p. 719.
92. E v a r t s E. — An. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 66, p. 749.
93. E v a r t s E. — В кн. Pennes H. Psychopharmacology, London, 1958, p. 173.
94. E v a r t s E., Landau W., Freygang W., jr, Marshall W. — Amer. J. Physiol., 1955, v. 182, p. 594.
95. F a b i n g H. — Science, 1955, v. 121, p. 208.
96. F a b i n g H. — Neurology, 1955, v. 5, p. 319.
97. F a b i n g R, H a w k i n s J. — Dis. Nerv. Syst., 1955, v. 16, p. 329.

98. F e l d M., G o o d m a n J., G u i d o J. — J. Nerv. Ment. Dis., 1958, v. 126, p. 176.
99. F e l s i n g e r J., Lasagna L., Beecher H. — J. clin. exper. Psychopathol., 1956, v. 17, p. 414.
100. Fischer R. — J. Ment. Sci., 1954, v. 100, p. 623. III1. Fischer R — Experientia, 1954, v. 10, p. 435.
102. Fischer R. — J. Ment. Sci., 1957, v. 103, p. 431.
103. Fischer R., Georgi F., Weber R. — Schweiz. Med. Wschr., 1951, Bd. 81, S. 817.
104. Fischer R., Georgi F., Weber R. — Schweiz. Med. Wschr., 1951, Bd. 81, S. 837.
105. Fogel S., Hoffer A. — J. clin. exper. Psychopathol., 1962, v. 23, p. 11.
106. Forrer G., Goldner R. — Arch. Neurol. Psychiat., 1951, v. 65, p. 581.
107. Frederking W. — J. Nerv. Ment. Dis., 1955, v. 121, p. 262.
108. Freedman D., Aghajanian G., Ornitz E., Rosner B. — Science, 1958, v. 127, p. 1173.
109. Freedman D., Aghajanian G., Ornitz E. — Science, 1958, v. 127, p. 1173.
110. Freedman D., Ebin E., Wilson E. — Arch. gen. Psychiat., 1962, v. 6, p. 203.
111. Freeman H. — Arch. Neurol. Psychiat., 1958, v. 79, p. 341.
112. F u s t e r J. — J. Nerv. Ment. Dis., 1959, v. 129, p. 252.
113. Gargnello D., Lucinovich N. — Arch, psicol., neurol. psichiat., 1958, v. 2, p. 141.
114. Gastaut H., Ferrer S., Castells C — Confinia neurol., 1953, v. 13, p. 102.
115. G e i g e r R. — J. Neuropsychiat., 1960, v. 1, p. 185.
116. Geronimus L., Abramson H., Ingraham L. — J. Psychol., 1956, v. 42, p. 157.
117. d e G i a c o m o U. — Rass. st. psych., 1951, v. 40, p. 701.
118. d e G i a c o m o U. — Acta Neurol., 1951, № 1.
119. G i b e r t i F., G r e g o r e l l i L. — Sistema nerv., 1955, v. 7, p. 301.
120. Giberti F., Gregoretti L. — Sistema nerv., 1958, v. 10, p. 97.
121. Giberti F., Gregoretti L. — Arch, psicol. neurol. psichiat., 1959, v. 10, p. 171.
122. Giberti F., Gregoretti L., Boeri G. — Sist. nerv., 1956, v. 8, p. 191.
123. Giuzel K. — Arch, exper. Path. Pharmacol., 1956, v. 228, p. 149.
124. Giuzel K., Mayer-Gross W. — Nature, 1956, v. 178, p. 210.
125. Goldenberg K., Goldenberg V. — J. Hillside Hosp., 1956, v. 5, p. 246.
126. G r e i n e r Th., Burch N., Edelberg R. — Arch. Neurol. Psychiat., 1958, v. 79, p. 208.
127. H a a s e H. — J. Ftschr. Neurol. Psychiat., 1957, Jg. 25, p. 546.
128. Hale A., Reed A. — Amer. J. Med. Sci., 1962, v. 243, p. 92.
129. H a l e y Th. — Acta pharmacol. toxicol., 1957, v. 13, p. 107.
130. Haley T., Das Gupta S. — Arch, internat. pharmacodyn., 1958, v. 113, p. 296.
131. Haley T., McCormick W. — Fed. Proc., 1956, v. 15, p. 433.
132. H a m i l l o n Ch. — Arch. gen. Psychiat., 1960, v. 2, p. 104.
133. Hamilton C., Wilpizeski C. — Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1961, v. 108, p. 319.
134. Hertle F., Zipf K., Broghammer H. — Arch. Psychiat. u. Z. Neur., 1962, Bd. 202, S. 569.

/

135. Hoagland K, Rinkel M, Hyde R. — Arch. Neurol. Psychiat, 1955, v. 73, p. 100.
136. Hoch P. — Amer. J. Psychiat., 1955, v. 111, p. 787.
137. Hoch P. — J. Nerv. Ment. Dis., 1957, v. 125, p. 442.
138. Hoch P. — В кн. Hoch P. a Zubin J. (edit) Experimental Psychopathology N.-Y. — London, 1957, p. 205.
139. Hoch P., Callen J., Pennes R. — Amer. J. Psychiat., 1952, v. 108, p. 579.
140. Hoch P., Zubin P. — В кн. Experimental psychopathology N. Y.— London, 1957, p. 275.
141. Hoff R, Arnold O. — Wien. Klin. Wschr., 1954, Bd. 66, S. 345.
142. Hoffer A. — Amer. J. Psychiat, 1958, v. 114, p. 752.
143. Hoffer A. — J. clin. exper. Psychopathol., 1956, v. 17, p. 376.
144. Hoffman R. — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 114, p. 747.
145. Hoffman A. — Acta physiol. pharmacol. neerl., 1959, v. 8, p. 240.
146. Hollister L. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, v. 96, p. 80.
147. Horackova E. — Vojtechovsky M. — Csl. Psychiat., 1960, v. 56, p. 303.
148. Hurst L., Reuning H., coll. — S. Afric. J. Labor, a. Clin. Med., 1956, v. 2, p. 289.
149. Hyde R., Mering O., Morimoto K. — J. Nerv. Ment. Dis., 1953, v. 118, p. 266.
150. Ingvar D., Soderberg U. — Experientia, 1956, v. 12, p. 427.
151. Irawati J. — цит. по реф. в Мед. Реферат. Ж., 1960, № 10. 5⁹
152. Irawati J., Frater R. — Neurol. Psychiat, 1959, v. 12, p. 270.
153. Isbell H. — Fed. Proc, 1956, v. 15, p. 442.
154. Isbell H., Belleville R., coll., Arch. Neurol. Psychiat., 1956, v. 76, p. 463.
155. Isbell H., Fraser R, Wikler A., Belleville R. — Fed. Proc, 1955, v. 14, p. 354.
156. Isbell R, Logan C — Arch. Neurol. Psychiat, 1957, v. 77, p. 350.
157. Isbell R, Logan C, Miner E. — Arch. Neurol. Psychiat, 1959, v. 81, p. 23.
158. Isbell R, Miner E., Logan C. — Psychopharmacologia, 1959, v. 1, p. 109.
159. Ishibashi T., Shirahashi K. — Psychiat. Neurol, jap., 1958, v. 60, p. 1402.
160. Ishido M. — Psychiat. Neurol. *,*, *M| v. 62, p. 1*24.
161. Jarvik M. — В кн. Реппез H. Psychopharmacology. London, 1958, p. 203.
162. Jarvik M., Abramson R, Hirsch M. — J. Psychol., 1955, v. 39, p. 373.
163. Jarvik M., Abramson H, Hirsch M. — J. Psychol., 1955, v. 39, p. 443.
164. Jarvik M., Abramson H., Hirsch M., Ewald A. — J. Psychol. 1955, v. 39, p. 465.
165. Jatzewitz R — Confin. neurol. 1955, v. 18, p. 96.
166. Jost F. — Wien. klin. Wschr., 1957, S. 649.
167. Jost F. — Folia Clin, int., 1958, v. 8, p. 25.
168. Jost F., Vicari B. — Me'liznbc^e, 1958, № 8, S. 319.
169. Katzenelbogen S., Aiding Pang — Dis. Nerv. Svst, 1953, v. 14, p. 85.
170. Keup W. — Confinia neurol, 1958, Bd. 18, S. 117.
171. Kies M., Horst D., Evarls E., Goldstein N. — Arch. Neurit Psychiat., 1957, v. 77, p. 267.
172. Kleij, Bertino J., Weintraub W., Callaway E. — J. Nerv. Ment. Dis., 1961, v. 132, p. 404.

173. K o e l l e G. — N. Engl. J. Med., 1958, v. 258, p. 25.
174. K o r n e t s k y C. — Arch. Neurol. Psychiat., 1957, v. 77, p. 657.
175. K o r n e t s k y C. Humphries O., E v a r t s E. — Arch. Neurol. Psychiat., 1957, v. 77, p. 318.
176. Kornetsky C, Humyhries O. — Arch. Neurol. Psychiat., 1957, v. 77, p. 325.
177. K r i l l A., W i e l a n d A., O s t f e l d A. — Arch. Ophthalmol., 1960, v. 64, p. 724.
178. K r i l l A., A l p e t h H., Ostfeld A. — Arch. Ophthalmol, 1963, № 2, p. 180.
179. Lajtha A. — В кн. Pennes H. Psychopharmacology. London, 1958, p. 126.
180. LondisC, Clausen J. — J. Psychol., 1954, v. 36, p. 211.
181. L a n g f i l l T., F i n n e y L. — Arch. Neurol. Psychiat., 1959, v. 1, p. 258.
182. L a n z U., C e r l e l l i A., R o t h l i n E. — Helv. physiol. Acta, 1955, v. 13, p. 207.
183. Lebovits B., V i s o t s k y H., Ostfeld A. — Arch. Gen. Psychiatry, 1960, v. 2, p. 390.
184. Lebovits B., VisotskyH., Ostfeld A. — Arch. Gen. Psychiatry, 1960, v. 3, p. 176.
185. Lebovits B., VisotskyH., Ostfeld A. Arch. Gen. Psychiatry, 1962, v. 7, p. 39.
186. LeunerH. — Med. Ex^{er}., 1960, v 2, p. 227.
187. LeunerH., HofeldH. — Psychiat. Neurol., 1962, Bd. 143, S. 379.
188. L e v v i s D., S I o a n e R. — J. Clin. Exper. Psychopathol., 1958, v. 19, p. 19.
189. Liddel D, Weil-Mabherbe H. — J. Neurol Neurosurg. Psychi-pf. 1953, v. 16, p. 7.
190. LieberrrtR., Wapner S., Werner H. — Arch. Neurol. Psychiat., 1957, v. 77, p. 193.
191. Liebert R., Werner H., Wapner S. — Arch. Neurol. Psychiatry, 1958, v. 79, p. 580.
192. Linton H., Langs R. — Arch. gen. Psychiat., 1962, v. 6, p. 352.
193. L o e b C, G i b e r t i F. — Ccnfinia neurol, 1959. v. 19, p. 40.
194. LovellR., Osborne J., GoodmannH., Hudson B. *— Lancet., 1953, v. 264, p. 970.
195. Macdonald J., Galvin J. — Amer. J. Psychiat., 1956, v. 112, p. 970.
193. M a c L e a n J., Ross, coll. — Quart. J. Stud. Ale. 1961, v. 22, p. 34.
197. Mahler D., Humollcr F. — Prac. Soc. Expcr. Biol., Med., 1959, v. 1C2. p. 607.
198. M a l i t z S., W i l k e n s B., R o e h r i g W., HochP. - Psychiat. Quert., 1960, v. 34, p. 333.
199. Manzini B., SaravalaA. — Riv. sperim. Freniat, 1960, v. 84, p. 580.
200. MariateguiJ. — Rev. Neuropsiquetr., 1956, v. 19. p. 474.
201. Masciangelo P. — Riv. sperim. Freniat, 1959, v. 83, p. 750.
202. di MascioA, Suter E., Hyde W., GreenblattM. — Psychi-atr. Quart. 1957, v. 31, p. 51.
203. MasudaM., Doprat Th. — J. Nerv. Ment. Dis., 1960, v. 130, p. 224.
204. M a t e f i L. — Confinia Neurol.. 1952, v. 12, p. 146.
205. Mayer-Cross W. — Klin. Wschr., 1959, № 2, S. 53.
206. Mayer-Cross W. — Amer. J. Psychiat., 1959, v. 115, p. 673.
207. Mayer-Gross W., McAdam W., Walker J. — Nature, 1951, v. 168, p. 827.
208. Maver-GrossW., McAdam W., Walker J. — Nervenarzt, 1952, Bd. 23, S. 30.

209. Mayer-Gross W., McAdam W., Walker J. — J. Ment. Set, 1953, v. 99, p. 804.
210. von Mering O., Morimoto K., Hyde R., Rinkel M. — В кн. Hoch P. a. Zubin J. (edit) Experimental Psychopathology N. Y. — London, 1957, p. 66.
211. Mietkiewski E., Lichota E. — Acta physiol. polon., 1962, v. 13, p. 227.
212. Miller A., Williams H., Murphee H. — J. Pharmacol. exper. Therap., 1957, v. 119, p. 169.
213. Monnier M., Krupp P. — Arch. internat. pharmacodyn., 1960, v. 127, p. 337.
214. Monrol R., Health R., Mickle W., Llewellyn R. — EEG, clin. Neurophysiol., 1957, v. 9, p. 623.
215. Murphee H., de Maar E., Williams H., Bryan L. — J. Pharmacol. exper. Therap., 1958, v. 122, p. 55.
216. Nakakuki M. — Psychiat. neurol. japon., 1959, v. 61, p. 1250.
217. Nakakuki M. — Psychiat. neurol. japon., 1959, v. 61, p. 1421.
218. Narajio J. — Rev. Confed. Med. Panamer., 1959, v. 6, p. 1.
219. Nunes E.-J. Brasil. Psiquiat., 1955, v. 4, p. 407.
220. Orsini F., Ben da Ph. — Ann. med. psychol., 1959, v. 2, p. 519.
221. Orsini F., Ben da Ph. — Ann. med. psychol., 1960, v. 118, p. 809.
222. Esmond H. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 66, p. 418.
223. Ostfeld A. — Fed. Proc., 1961, v. 20, p. 876.
224. Punk Z., Shagass C. — Comprehensive Psychiat., 1961, v. 2, p. 188.
225. Pennes H. — J. Nerv. Ment. Dis., 1954, v. 119, p. 95.
226. Pennes H. — Bull. N. Y. Acad. Med., 1957, v. 33, p. 88.
227. Jennes H. — B. Hoch P. a. Zubin J. — Experimental Psychopathol. N. Y. — London, 1957, p. 236.
228. Pennes H., Hoch P. — Amer. J. Psychiat., 1957, v. 113, p. 887.
229. Pierce J. — Praxis (Basel), 1961, v. 50, p. 486.
230. Portella N. — J. Brasil. Psiquiatr., 1955, v. 4, p. 407.
231. Priori R. — Lav. neuropsychiatr., 1957, v. 21, p. 209.
232. Purpura D. — Arch. Neurol. Psychiat., 1956, v. 75, p. 122. 233. Purpura D. — Arch. Neurol. Psychiat., 1956, v. 75, p. 132. 234. Purpura D. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 66, p. 515.
235. Richards N., Chapman L., Goodell H., Wolff H. — Ann. intern. med., 1958, v. 48, p. 1078.
236. Rinaldi F., Himwich H. — Science, 1955, v. 122, p. 198.
237. Rinaldi F., Himwich H. — J. Nerv. Ment. Dis., 1955, v. 122, p. 424.
238. Rinkel M. — J. Nerv. Ment. Dis., 1957, v. 125, p. 424.
239. Rinkel M., Hyde R., Solomon H. — Dis. Nerv. Syst., 1954, v. 15, p. 259.
240. Rinkel M., Hyde R., Solomon H. — Dis. Nerv. Syst., 1955, v. 16, p. 229.
241. Rinkel M., Hyde R., Solomon H., Hoagland H. — Amer. J. Psychiat., 1955, v. 111, p. 881.
242. Rinkel M., De Shon H., Hyde R., Solomon H. — Amer. J. Psychiat., 1952, v. 108, p. 572.
243. Rolo A., Krinsky L., Polfug L. — J. Psychol., 1960, v. 50, p. 85.
244. Rothlin E. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 66, p. 66*.
245. Rothlin E. — J. Pharmacy a. Pharmacology, 1957, v. 9, p. 569.
246. Rothlin E. — Bull. schweiz. Akad. med. Wiss., 1955, Bd. 1a, S. 256.
247. Rothlin E., Cerbelli A., coll. — Experientia, 1956, v. 12, p. 154.
248. Roubicek J. — Neurol. Psychiat., 1959, v. 12, p. 522.
249. Roubicek J. — Ceskoslov. psychiat., 1960, v. 56, p. 8.
250. Rovell P. — EEG clin. Neurophysiol., 1956, v. 8, p. 15.
251. Ruiz-Ogara C. — Zbl. Neur., 1959, Bd. 150, S. 258.

252. Ruiz-Ogara C, Marti-Tusquets J., Gouzdlez-Monc-IusE.~ Neurol. Psychiat., 1957, v. 10. p. 427.
253. SlavatoreS. — Psychiat. Quart., 1960, v. 34, p. 236.
254. SlavatoreS. — Psychiat. Quart., 1960, v. 34, p. 236.
254. S l a v a t o r e S., H y d e W. — Arch. Neurol. Psychiat., 1956, v. 76, p. 50.
255. SandisonR. — J. Merit. ScL, 1954, v. 100, p. 508.
256. Sandison B., Spencer A., Whitelaw J. — J. Ment. ScL, 1954, v. 100, p. 491.
257. S a n d l i s o n R., W h i t e l a w J. — J. Ment. ScL, 1957, v. 103, p. 431.
258. Sanguineti I., Zapparoli G., Laricchia, R. — Riv. sperim. greniat., 1956, v. 80, p. 887.
259. S a v a g e Ch. — Amer. J. Psychiat, 1952, v. 108, p. 896.
260. SavageCh. — J. Nerv. Ment. Dis., 1957, v. 125, p. 434.
261. Savage Ch., Cholden L. — J. clin. exper. Psychopathol., 1956, v. 17, p. 405.
262. Schwarz B., Bickford R., Mulder D., Rome H. — Neurology, 1956, v. 6. p. 275.
263. Schwarz B., Bickford R., Rome H. — Proc. Staff. Meet. Mayo, Clin, 1955, v. 30, p. 407.
264. Schwarz B., Sen-Jacobson C, Peterson M. — Arch. Neurol. Psychiat., 1956, v. 75, p. 579.
265. Sienteri F., Michelacci S., Rranchi G. — Folia allergol., 1962, v. 9, p. 226.
266. S i l v a F., Heath R., coll. — Cemprehens. psychiat., 1960, v. 1. p. 370.
267. Silverstein A., Klee G. — Arch. Neurol. Psychiat., 1958, v. 80, p. 477.
268. S i l v e r s t e i n A., K l e e G. — J. Nerv. Ment. Dis., 1958, v. 127, p. 323.
269. S i l v e r s t e i n A., K l e e G. — J. clin. exper. Psychopathol., 1960, v. 21, p. 11.
270. S i l v e r s t e i n A., K l e e G. — J. clin. Exper. Psychopalol., 1960, v. 21, p. 300.
271. Slater Ph., M o r i m o t o K., H y d e R. — J. Nerv. Ment. Dis., 1957, v. 125, p. 312.
272. S l o a n e B., L o v e l l D. — J. Ment. Sc, 1954, v. 100, p. 129.
273. S m i t h C — Quart J. Stud. Aic, 1958, v. 19, p. 406.
274. S m i t h C. — Quart J. Stud. Ale, 1959, v. 20, p. 292.
275. Sogliani G., Sagripanti P. — Neuropsychiatria, 1957, v. 13, p. 149.
276. Sogliani G., Sagripanti P. — Neuropsychiatria, 1957, v. 13, p. 449.
277. Sokamoto K. — Folia Psychiatrica et Neurologica jap., 1959, v. 13, p. 257.
278. Sokoloff L., Perl in S., Kornetsky C, Kety S. — Fed. Proc. 1956, v. 15, p. 174.
279. Sokoloff L., Perl in S., Kornetsky K., Kety S. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 65, p. 468.
280. Sprince H., Lichtenstein I. — Arch. Gen. Psychiatry, 1960, v. 2, p. 385.
281. S t a h e l i n H., Taschler M. — Helv. physiol. pharmacol. acta, 1959, v. 17, p. 23.
282. Stevenson I. — J. Nerv. Ment. Dis., 1957, v. 125, p. 438.
283. S t o i l W. — Schweiz. Arch. Neurol., Psychiat, 1947, v. 60, p. 279.
284. S t o i l W. — Schweiz. Med. Wschr., 1949, Bd. 79, S. 110. 2³⁵. S t o i l W. — Dtsch. med. Wschr., 1953, Bd. 78, S. 1449.
286. S t o i l A., R o t h l i n E., R u t s c h m a n n J., S c h a l c h W. — Experientia, 1955, v. 11. p. 396.
287. S t u m p f Ch. — Wien. klin. Wschr., 1957, Bd. 69. S. 274.

288. Tenenbaum B. — Dis. Nerv., 1961, v. 22, p. 459.
 289. Thompson R., Tickner A., Webster G. — Biochem. J., 1954, v. 58, p. XIX.
 290. Vinar O. — Psychiat. Neurol, med. Psychol., 1958, Jrr. III, p. 162.
 - v
 291. Vojtechovsky M., Horackova E., Grof S., — Cal. psychiat. 1960, № 1, p. 34.
 292. Votava Z., Poavalova I., Semonsky M. — Arch, internat. pharmacodyn., 1958, v. 115, p. 114.
 293. Walther-Buel H. — Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1959, v. 84, p. 291.
 294. Weitraub W., Silberstein A., Klee G. — J. Nerv. Ment. Dis., 1959, v. 128, p. 409.
 295. Wieser S. — Wien. med. Wschr., 1960, Bd. 110, S. 719. I
 236. Wikler A. — Amer. J. Psychiat., 1956, v. 112, p. 961.
 237. Wikler A. — The relation of psychiatry to pharmacology Baltimore, 1957.
 -
 298. Wilkens B., Malitz S., Escover H. — Amer. J. Psychiat. 1962, v. 118, p. 815.
 299. Witt P., Weber R. — Mschr. Psychiat. Neurol, 1956, v. 132, p. 193.
 300. Yamada T. — Psychiat. neurol. jap., 1959, v. 61, p. 1407.
 331. Yamada T., Takumi A. — Fol. psychiatr. neurol. jap., 1956, v. 10, p. 163.
 302. Yamada T., Tsunoda T., Takaschina K. — Folia psychiatr. neurol. jop., 1957, v. 11, p. 266.
 303. Yura R. — Psychiat. Neurol, jap., 1963, v. 62, p. 944.
 304. Zenhder K., Cerletti A. — Helv. physiol. Acta, 1956, v. 14, p. 264
 305. Zioiko H. — Med. exptl., 1960, Bd. 2, S. 224.
- МОНОЭТИЛАМИД ЛИЗЕРГИНОВОЙ КИСЛОТЫ
1. Balbi R., Coveillo L., Piro S. — Acta Neurol., 1959, v. 14, p. 885.
 2. Felsing J., Lasagna L., Beecher H. — J. Clin. Exper. Psychopathol., 1956, v/17, p. 414.
 3. Gallieri B., Ravetta M. — Arch, psicol. neurol. psichiat, 1956, v. 1, p. 43.
 4. Gallieri B., Ravetta M. — Riv. Sper. Freniat., 1957, v. 8, p. 267.
 - 5 Majluf E., Mariategui J., Calizani J. — Rev. Neuropsiquiat., 1957, v. 23, p. 581.
 6. Short W., Webb H., Pfeiffer C. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1956, v. 116, p. 52.
 7. Solms H. — Schweiz. Med. Wschr., 1953, Bd. 83, S. 356.
 8. Solms H. — Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat, 1954, Bd. 73, S. 440.
 9. Solms H. — Praxis, 1956, Bd. 45, S. 746.
 10. Solms H. — Zbl. Neur., 1956, Bd. 137, S. 137.
 11. Solms H. — J. Clin. exper. Psychopath., 1956, v. 17, p. 429.
 12. Solms H. — Confinia neurol., 1958, Bd. 18, S. 156.
 13. Soriani S., Favale E. — Sistema nerv., 1959, v. 11, p. 13.
- ДЛК и обмен серотонина
1. Brengelmann J., Pare C, Sandler M. — J. Ment. Sci., 1958, v. 104, p. 1237.
 2. Brown B. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 66, p. 677.
 3. Cerletti A., Berde B. — Experientia, 1955, Bd. 11, S. 312.
 4. Cerletti A., Döpfner W. — J. Pharmacol., Exper. Therap., 1958, v. 122, p. 124.

5. Cerlelli A., Konze H. — Arch, exper. Pathol, u Pharmak., 1956, Bd. 228, S. 146.
6. Cerlelli A., Rothlin E. — Nature, 1955, v. 176, p. 785.
7. Chauchard R., Mazoue H. — C r. Soc. biol., 1957, v. 151, p. 463.
8. Costa E. — Proc. Soc. exp. Biol. Med., 19C6, v. 91, p. 39.
9. Daniel E., Honour A., Bogoch A. — Gastroenterology, 1960, v. 39. p. 62.
10. DeMaar E., Williams H., Miller A., Pfeiffer C — Clin. Pharmacol, and Therap., 1960, v. 1, p. 23.
11. Evarits E. — Arch. Neurol. Psychiat., 1956, v. 75, p. 49.
12. Freedman D. — J. Pharmacol Exper. Therap., 1961, v. 134, p. 160.
13. Freedman D., Giarman N. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, v. 96. p. 98.
14. Fried G., Antopol W. — J. appl. Physiol., 1957, v. 11, p. 25.
15. Gaddum J. — J. Physiol., 1953, v. 121, p. 15 p.
16. Gaddum J. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 66, p. 643.
17. Gaddura J., Vogt M. — Brit. J. Pharmacol., 1956, v. 11, p. 175.
18. Herxheimer H. — J. Physiol., 1955, v. 128. p.435.
19. Horita A., Gogerty J., J. Pharmacol. Exper. Therap., 1958,, v. 122, p. 195.
20. Karja J., Karki N., Tala E. — Acta pharmacol. toxicol., 1961, v. 18, p. 255.
21. Klee G., Bertino J., Callaway E. — J. ment. Sci., 1960, v. 106, p. 301.
22. Kindaldi F., Rudy L., Himwich H. — Amer. J. Psychiat., 19E6, v. 112, p. 678.
23. Sacchi U., Bonamini F., Dolce G., Garelli L. — Boll. Soc. ital. biol. speriw., 1955, v. 31, p. 665.
24. Salmoiraghi G., McCubbin J., Page I. — J. Pharmacol. exper. Therap., 1957, v. 119, p. 240.
25. Salmoiraghi G., Page I. — J. Pharmaco. exper. Therap., 1957, v. 120, p. 20.
26. Salmoiraghi G., Solero L, Page I. — J. Pharmacol., exper. Therap., 1956, v. 117, p. 166.
27. Sankar D., Phiops E., Gold E., Sankar B. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, v. 96, p. 93.
28. Savini E. — Brit. J. Pharmacol., 1956, v. 11, p. 313.
29. Shore P., Silver S., Brodie B. - Experientia, 1955, v. 11, p. 272.
30. Sjoerdsma A. Kornetsky C, Evarits E. — Arch. Neurol. Psychiat., 1956, v. 75, p. 488.
31. Slater I., Davis K., Leary D., Boyd E. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1955, v. 113, p. 48.
32. Solero L, Page J., Salmoiraghi G. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1956, v. 117, p. 10.
33. Sportes M., Guth P., Polley E. — Experientia, 1958, v. 14, p. 428.
34. Tonini G. — Boll. soc. ital. biol. sperim., 1955, v. 31, p. 768.
35. Turner W., Merlis S. — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 114, p. 751.
36. Weidmann H., Cerlelli A. — Helv. physiol. Pharmacol. Acta, • 1957, v. 15, p. 376.
37. Welsh J., McCoy A. — Science, 1957, v. 125, p. 348.
38. Winter Ch., Flaker L. — Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1956, v. 92, p. 285.
39. Winters W. — Marquette Med. Rev., 1959, v. 24, p. 204.
40. Woolley D. — Arch, exper. Pathol. Pharmakol., 1956, v. 228, p. 68.

ПСИЛОЦИБИН

Коренные жители Мексики с давних времен знают о необычных свойствах так называемого «священного мексиканского гриба». Европейцы узнали об этом в 16-м веке н. э., т. е. вскоре после проникновения в Мексику испанских завоевателей, когда появились сообщения о том, что индейцы используют этот гриб для религиозных обрядов, в том числе для того, чтобы вызывать видения, позволяющие, по их мнению, предсказывать будущее. Уже упоминавшийся нами францисканский монах Бернардино де Сахагун в своей «Общей истории новой Испании» приводит описание психических нарушений, развивавшихся после приема священного гриба: «Они лили шоколад, ели грибы с медом... некоторые танцевали, плакали, другие, еще сохранявшие рассудок, оставались на своих местах и тихо покачивали -головами. В своих видениях они наблюдали, как они погибают в сражениях, пожираются дикими зверями, берут в плен врага, становятся богатыми, нарушают супружескую верность, как им разбивают головы, они превращаются в камень или мирно уходят из жизни, падают с высоты дома и умирают, а когда действие гриба проходило, они рассказывали друг другу о своих видениях.»

Однако, в действительности культ гриба и, по-видимому, его употребление восходят к более давним временам. В Гватемале найдены каменные изображения гриба, в ножку которого врезана голова или фигурка бога или демона, наиболее старые из них выполнены более 3-х тысяч лет тому назад (культура Майя).

Под влиянием католической церкви, запрещавшей употребление гриба, как дьявольское наваждение, культ его не исчез,

но стал тайным, и «исчез из «поля зрения официальной науки настолько, что в 1915 году американский ботаник Сэффорд пришел к выводу, что испанские монахи по ошибке приняли за гриб высушенный .пейотл — т. е. что речь идет об интоксикации мескалином.

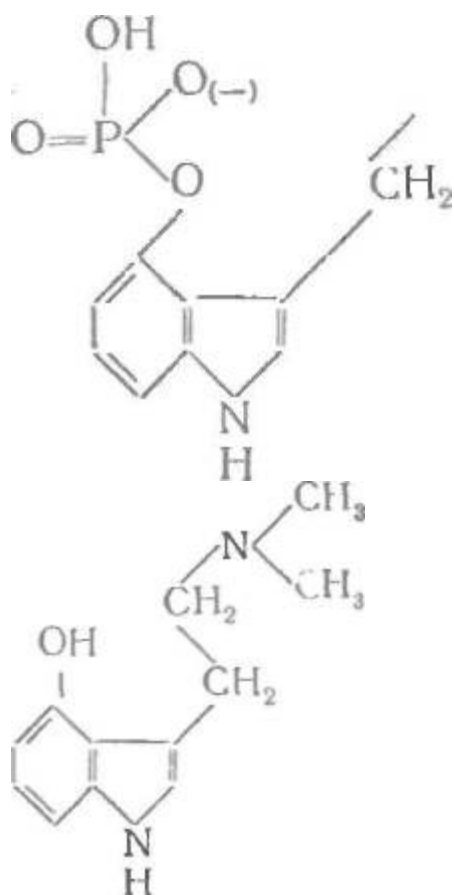
Только в начале 50-х годов .нынешнего столетия американские путешественники, муж и жена Вэссоны, обнаружили, что индейцы продолжают употребление «священного гриба». В 1953 году Р. Вэссон был допущен к участию в церемонии, а в 1955 году испытал на себе действие гриба. Выделение «и изучение веществ, содержащихся в грибе и оказывающих влияние на ЦНС, было начато после того, как французскому ботанику Р. Хейму, совершившему ^путешествие в Центральную Америку вместе с Вэссонами, удалось вывезти и получить во Франции культуру этого гриба, официально названного в его честь *Psilocybe mexicana* Heim.

В 1958 году швейцарскому химику А. Гофману, открывшему в 1943 году психотомиметические свойства диэтиламида ли-зергиновой кислоты, удалось вместе с группой сотрудников выделить содержащееся в грибе активное вещество, названное псилоцибином, установить его формулу и способы синтеза. Интересно отметить, что попытки установить в опытах на животных, какая из фракций гриба содержит активное вещество, дали настолько неопределенные результаты, что возникло предположение, что выращенный во Франции гриб утратил свои психотомиметические свойства. Однако, проведенное А. Гофманом самонаблюдение показало, что гриб по-прежнему сохраняет способность вызывать психические нарушения, и с помощью повторных проверок на здоровых добровольцах опыты с выделением псилоцибина были успешно завершены.

Впоследствии псилоцибин был выделен из ряда других видов грибов, принадлежащих к роду *Psilocybe*, в том числе и произрастающих вне Мексики и Центральной Америки — в Камбодже, Таиланде, хотя в этих странах -не удалось обнаружить следов употребления грибов для вызывания состояний рауша.

Содержание псилоцибина в различных видах грибов колеблется от 0,2 до 0,6% к весу высушенного гриба или его мицелия. В наиболее высокой концентрации — 0,6% — псилоци бин содержится в грибе *Psilocybe semperdiva* Heim.

Псилоци-бин представляет собой белые кристаллы, растворимые в воде, но нерастворимые в органических растворителях. Это — фосфорнокислый эфир 4-оксидиметилтриптамина. Наряду с пси-лобицином в грибах обнаружено другое вещество — псилоцин (4-гидроксидиметилтриптами́н)



Псилоцибин

Псилоцин

Псилоцибин и псилоцин в равных дозах оказывают одинаковое действие на психику как по интенсивности, так и по характеру вызываемых ими изменений. Псилоцибин — первое и пока единственное обнаруженное в природе производное индола, содержащее фосфор, но по-видимому, фосфор не имеет отношения к его психотомиметическому действию и играет только роль стабилизатора, делая псиллцибин более устойчивым. Так как псилоцин содержится в грибах в чрезвычайно малых количествах, иногда в виде следов, то большинство исследований, даже после того, как были найдены способы синтеза, проводились и проводятся с псилоцибином.

Дача псилоцибина здоровым людям вызывает у них значительные и разнообразные соматические и психические нарушения.

Псилоцибин дают внутрь (4—14 мг) либо вводят подкожно или внутримышечно (3—15 мг). Психические изменения обычно появляются после приема внутрь через 30—60 минут, после парентерального введения они развиваются быстрее — через 10—15 минут и обычно более выражены, чем после приема внутрь.

В сфере восприятия отмечается прежде всего большая яркость восприятия — цвета окружающих предметов кажутся более яркими и чистыми. Появляются иллюзии и галлюцинации, преимущественно зрительные. Предметы приходят в движение, лица окружающих меняются, появляются различные цветные узоры, геометрические фигуры, ковры, мозаика. Более сложные галлюцинации — предметы — наблюдаются реже, сценopodobный характер галлюцинаций обычно отсутствует, но может быть ревизуализация прошлого. Иллюзии и галлюцинации обычно ярки, подвижны, возникают преимущественно при закрытых глазах, обычно носят приятный, реже —

шающий характер. Нарушения слухового восприятия наблюдаются реже, обычно ограничиваются гиперacusией, иногда элементарными иллюзиями и галлюцинациями слуха. Нам удалось обнаружить лишь одно наблюдение, в котором испытуемый после приема психоделина испытывал сложные галлюцинации слуха — слышал музыку Генделя и Моцарта. Могут развиваться также вкусовые и обонятельные иллюзии и галлюцинации, которые, однако, отступают на задний план по сравнению с нарушениями зрительного восприятия.

Часто нарушается восприятие времени и пространства. Субъективное течение времени может как ускоряться, так и замедляться вплоть до появления чувства остановки времени, чаще однако течение времени замедляется.

Изменяется перспектива, комната, в которой находятся испытуемые, увеличивается, уменьшается, вытягивается в длину, стены то приближаются, то отступают. Изменяются форма и очертания предметов (метаморфозы). Может наблюдаться чувство нереальности — человек как будто оказывается в другом мире, — хотя формальная ориентировка не нарушается.

Расстройства схемы тела, деперсонализация также нередки, хотя наблюдаются далеко не во всех случаях. Собственное тело или отдельные его части становятся более тяжелыми или легкими, увеличенными или уменьшенными, форма их изменяется и т. д. При более выраженных нарушениях тело становится чужим, испытуемые чувствуют, что они как бы удвоились, распались на отдельные элементы, тело утрачивает границы, сливается с окружающим миром, исчезает, собственный голос доносится со стороны, нарушается связь мира с «Я» испытуемого. Один из испытуемых, описанный Деле и сотр. созерцал себя самого, как актера, играющего комедию, причем он сам являлся одновременно и актером и зрителем (деперсонализация).

Наряду с нарушениями восприятия отмечаются и нарушения мышления.

Появляется чувство пустоты в голове, остановка и отсутствие мыслей, замедление или ускорение темпа мышления и речи. Выполнение психологических тестов обычно ухудшается, при этом может наблюдаться чрезмерная генерализация; символизация; в обычных фразах или картинках, предъявляемых для толкования, испытуемые замечают скрытый намек или угрозу. Отчасти затруднения в выполнении тестов могут быть связаны с нарушениями внимания, сконцентрированного на собственных переживаниях, отсутствием интереса к эксперименту, желания возможно лучше справиться с заданием. Нередки и идеи отношения и преследования, содержание которых чаще связано с экспериментом: испытуемые считают, что их обманули, дали вместо обещанного лекарства

*

с какой-то целью яд, экспериментатор хочет погубить их здоровье, может быть умертвить и т. л.

Для эмоциональных изменений, вызываемых псилоциби-ном, наиболее характерны чувство безразличия, утрата интереса к окружающему, внутреннее спокойствие («токсическая <ин-траверзия» по де Бору) и эйфория, которые часто сочетаются между собой. Испытуемые ощущают полную внутреннюю гармонию, глубокое удовлетворение, которые иногда достигают степени экстаза, когда им открывается «чистая красота», кажется, что постигнуты «основные истины». В то же время все происходящее вокруг утрачивает свое значение, все проблемы личные и общественные, мысли и чувства окружающих пере- становятся волновать испытуемых, они порой утрачивают способ- ность сочувствовать людям и хотя могут понимать смысл происходящего, следить за ведущейся в их присутствии беседой и даже участвовать в ней, но для этого им приходится делать над собой усилие, так как все это не представляет для испытуемых никакого интереса. Эйфория может носить как характер созерцательной радости, так и напоминать гипоманиакальное состояние. В этих случаях испытуемые наряду с повышенным настроением обнаруживают болтливость, повышенную потребность в движении, ускорение течения мыслей, отвлекаемость внимания, беспричинный смех. Наконец, эйфория может быть чуждой личности, как бы навязанной извне, или же наблюдается лишь внешнее выражение повышенного настроения, тогда как само чувство радости и веселья отсутствует. Однако повышенное настроение сравнительно редко сохраняется на всем протяжении экспериментального психоза. Чаше оно чередуется с чувством тоски, тревоги, страха. В меньшем числе случаев «повышенное настроение может отсутствовать, а на первый план выступают чувства тревоги, страха, недовольства, беспричинной тоски, реже — амбивалентность. Двигатель-ная и волевая активность чаще уменьшаются, в более редких случаях усиливаются. Обычно погружение в мир своих пере- живаний, снижение или утрата интереса к происходящему вокруг делают испытуемых -менее доступными, аутичными, но может наблюдаться и чрезмерная откровенность, когда испытуемые охотно и без всякой к тому .необходимости делятся своими сокровенными переживаниями, планами, надеждами. Французский писатель Мишо, испытавший на себе действие псилоцибина и подробно описавший свои переживания, связывал эту откровенность с тем, что будущее в этом состоянии потеряло для него всякое значение.

Ориентировка в месте, времени и собственной личности обычно не страдает, испытуемые могут «контролировать свое поведение. Однако Деле и сотр. отмечают возможность разви

тия онейроидных эпизодов, обычно непродолжительных. При этом окружающее кажется странным, нереальным, приобретает символическое значение, независимое от логики, появляется чувство проникновения в абсолютную истину, недоступную другим. Нарушается восприятие времени, схемы тела, речь становится непонятной, символичной. Исчезает критика к своему состоянию. По окончании экспериментального психоза эти периоды выпадают из памяти.

По-видимому, речь идет в значительной степени о различной трактовке одних и тех же явлений, т. к. другие исследователи описывают сходные нарушения, но не трактуют их как синдромы нарушенного сознания.

Таким образом, прием псилоцибина здоровыми людьми вызывает психоз, протекающий обычно на фоне неизмененного сознания и характеризующийся двумя основными картинками: аутизмом с богатыми внутренними переживаниями (иллюзиями зрения, реже — слуха, обоняния и вкуса, нарушениями восприятия времени и пространства, изменениями схемы тела, деперсонализацией, нарушениями мышления, уменьшением активности и побуждений, иногда идеями отношения) и гипоманиакальным состоянием. Весьма разнообразны и соматические нарушения, вызываемые псилоцибином. Нередко, особенно в начальном периоде интоксикации, наблюдается тошнота. Наиболее постоянным симптомом является мидриаз, часто, хотя и не всегда, отмечаются замедление пульса (реже — тахикардия), колебания его частоты, оживление сухожильных рефлексов. Менее постоянны, но все же наблюдаются более чем у 1/2 испытуемых головокружения, потливость, покраснение лица, реже — рук, иногда сопровождающееся чувством жара или холода, разнообразные нарушения дыхания (его ускорение, замедление, неустойчивость). К более редким симптомам относятся головные боли, чувство легкости или давления в голове, повышенная чувствительность к свету, парестезии, тремор, дизметрия и нарушения походки, повышение или ослабление кожной чувствительности, чувство онемения или ползания мурашек в конечностях, преходящая гипо- или гипертензия, сухость во рту. На ЭЭГ наблюдаются десинхронизация, иногда ускорение и уменьшение амплитуды альфа-ритма, большая выраженность бета-ритма, уплощение кривой; десинхронизация ЭЭГ может сменяться появлением тэта-волн, иногда гиперсинхронизацией. При лабораторном исследовании отмечены эозинопения в крови и уменьшение содержания креатинина в моче. Содержание в крови глютамино-щавелевоуксусной трансаминазы, щелочной фосфатазы и псевдохолинэстеразы не изменялось.

Большинство исследователей ограничивается лишь описа-

нием соматических изменений, не пытаясь сопоставить их с изменениями психики. Все же Деле и сотр. удалось отметить, что тахикардия обычно связана с чувством тревоги, а наибольшая выраженность вазомоторных изменений совпадает с периодом наиболее выраженных психических изменений, в частности — с эйфорией.

Зависимость между характером психических нарушений и дозой псilocибина прослежена в опытах на здоровых людях Гнирссом. После подкожного введения 3 мг псilocибина он наблюдал легкую апатию, сменяющуюся эйфорией (иногда — недовольно-недоверчивым настроением), уменьшение потока мыслей, чувство внутренней расслабленности, отдаление от внешнего мира, интенсификацию цветов окружающих предметов. Испытуемые бесцельно отдаются мыслям о повседневных событиях. Соматические нарушения обычно отсутствуют. Увеличение дозы псilocибина до 5—6 мг ведет к усилению психических и появлению соматических нарушений.

Субъективно испытуемые ощущают головокружения, чувство жара, едкости в голове и в шее, объективно отмечаются мидриаз, потливость, замедленное и углубленное дыхание, брадикардия, повышение артериального давления, легкая атаксия, десинхронизация на ЭЭГ. В психическом состоянии преобладают аспонтанность, пустое довольство, склонность к шуткам, иногда — беспричинный смех, безразличие к общим и личным проблемам.

Наконец, введение 10 мг псilocибина (самонаблюдение автора) вызвало наиболее значительные психические нарушения: яркие иллюзии зрения, окружающее то приближалось, то удалялось; стены, пол, потолок переходили друг в друга, нарушалось чувство времени, схема тела, мышление (мысли становились отрывочными, окружающие предметы расценивались как символ того, что происходит с автором, он сам как бы превращался и распадался на отдельные причудливые элементы, казалось, что им управляют извне), наблюдались короткие эпизоды помрачения сознания. Эти переживания сопровождались гистерией, безразличием, кричательностью к ним была утрачена и восстановилась только по миновании психотического эпизода.

Рядом дозы псilocибина подтверждают и другие исследователи. Как выраженность психических нарушений, так и неврологическая симптоматика — нарушение координации движений, атаксия, нарушение артикуляции становятся тем более выраженными, чем больше доза псilocибина, хотя далеко не всегда возможно предсказать характер психических нарушений на основании одной лишь дозы псilocибина. В общем, чем выше доза, тем больше картина приближается к токсическому делирию.

Хебман, исследуя 12 здоровых людей (25 опытов) с применением, наряду с непосредственным наблюдением, киносъемки и записи речи, выделил 3 фазы действия псilocибина. В 1-ой фазе, начинающейся через 15—25 минут после введения псilocибина, испытуемые как бы со вниманием прислушиваются к самим себе, лицо становится спокойным, задумчивым, жесты более скупыми, речь — тише и мелодичнее. Появляются своеобразные, с трудом поддающиеся словесному определению, ощущения в теле, иногда — чувство полета или погружения. 2-я фаза начинается через 30—60 минут. В это время испытуемые подвижны, внимание их сосредоточено на ближайшем окружении, но ограничивается только им — остальное теряет свое значение. Речь приобретает характер монолога, появляются зрительные иллюзии и галлюцинации. При относительно небольших дозах псilocибина вызываемые им изменения ограничиваются описанными двумя фазами. Если же доза составляет 0,146 — 0,19 мг на 1 кг веса, то развивается и 3-я фаза, наступающая через 1,5—2 часа и позже. Для этой фазы характерны отсутствующий взгляд, отрывочная, тихая и монотонная речь, концентрация внимания на собственных переживаниях, дереализация, деперсонализация, чувство замедления или остановки времени, расщепления «Я», нечеткие границы между «Я» и внешним миром. Исчезает интерес к людям, способность чувствовать и понимать чувства других.

Вопрос о зависимости выраженности психопатологической симптоматики от дозы и определенной фазности развития психических нарушений несомненно интересен, но имеющиеся пока наблюдения слишком немногочисленны и нуждаются в дальнейшей проверке.

Сведения о влиянии псilocибина на психически больных нам удалось найти только в нескольких работах Дел? и сотр., и Серкл с сотр., Гамна и сотр.). Поскольку эти авторы давали псilocибин больным с различными психическими заболеваниями — шизофренией, эндогенной депрессией, хроническим алкоголизмом, истерией, психопатиями, органическими заболеваниями головного мозга — и каждая из этих групп была мало численкой, определенные выводы сделать трудно. Все же удалось отметить, что в то время, как соматические нарушения однократно выражены у психически здоровых и у больных, нарушения психики значительно менее выражены у психически больных. Это относится, в первую очередь, к больным шизофренией. При параноидной форме шизофрении с значительной давностью заболевания псilocибин обычно вызывал только вегетативные изменения. Лишь у свежезаболевших больных параноидной шизофренией иногда отмечалось оживление их болезненных переживаний. Изменения в психическом состоя-

нии гебефрени-ко'в также незначительны и чаще ограничиваются атипичным возбуждением. При кататонической форме шизофрении наблюдается переходящее уменьшение инертности, у 1 больной психодибин вызывал расторможение с выявлением не обнаруживавшихся до эксперимента бредовых идей. У больных эндогенной депрессией может наблюдаться как усиление тревоги и заторможенности, так и изменение настроения — появление эйфории, иногда сохраняющейся несколько дней. Введение психодибина психопатам, истерикам, больным с навязчивыми состояниями может улучшать контакт с больными, вызывать оживление переживаний, в том числе амнезированных, и тем самым облегчает возможность психотерапевтического воздействия. Иногда оживление переживаний само ведет к улучшению состояния больных. Больные с органическими заболеваниями головного мозга дают более слабую реакцию на прием небольших доз психодибина по сравнению с невротиками.

В остальном, изменения, вызываемые психодибинном, качественно не отличаются от изменений, наступающих у психически здоровых (иллюзии и галлюцинации зрения, деперсонализация, нарушения восприятия времени, эйфория, чередующаяся с тревогой и т. д.).

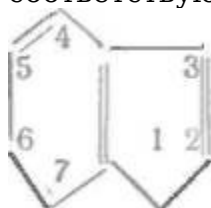
Большинство исследователей указывает, что психические нарушения сохраняются несколько часов, обычно 4—5, после дачи внутрь или парентерального введения психодибина, по миновании этих нарушений неприятные ощущения отсутствуют, испытуемые сохраняют ясное воспоминание о своих переживаниях. Иногда психические нарушения могут затягиваться до многих часов, редко — до нескольких дней, хотя и в этих случаях они наиболее выражены через 2—4 часа после введения психодибина. Нарушения сознания, если они имели место, исчезают быстрее, чем эмоциональные нарушения. Воспоминание на период расстроенного сознания отрывочны, искажены, может наблюдаться частичная амнезия. По миновании психических нарушений в течение 24—48 часов, иногда и дольше, может сохраняться астеническое состояние с головными болями, отсутствием аппетита, болями в животе, изредка — парестезиями и синестезиями. В отличие от ДЛК и мескалина при повторных введениях психодибина привыкание к нему не наступает, выраженность реакции чаще остается у одного и того же лица одинаковой (при равных дозах психодибина); после нескольких дней приема ДЛК введение психодибина не оказывает обычного действия. Но предварительный прием психодибина не предотвращает или только ослабляет реакцию на последующую дачу ДЛК.

Зависимость характера реакции на псилоцибин от особенностей личности не исследовалась, возможно, потому, что опыт изучения других психотомиметиков — мескалина и ДЛК показал, что установить такую зависимость не удастся.

Как средство лечения психических заболеваний псилоцибин почти не применяется. Имеются лишь отдельные сообщения французских авторов (Деле и сотр.; Дюше) об успешном применении псилоцибина у больных неврозами. Как и при применении ДЛК, растормаживание больных, которые рассказывают врачу о прежде скрывавшихся ими переживаниях, может сопровождаться улучшением их психического состояния. Группа чешских авторов (Серкл и сотр.) попыталась использовать эйфоризирующее действие малых доз псилоцибина и получила удовлетворительный эффект у части больных неврозами с преобладанием депрессии и у больных реактивной депрессией, однако вопрос о прочности терапевтического действия псилоцибина остается открытым.

Фармакологические свойства и обмен псилоцибина изучались, главным образом, на животных. Эти данные лишь частично могут быть использованы для изучения действия псилоцибина на человека. Выше уже отмечалось, что выделить псилоцибин удалось только, исследуя действие различных фракций гриба на человека, тогда как эксперименты на животных не дали убедительных результатов. Различные виды животных обнаруживают разную чувствительность к псилоцибину — мыши и собаки менее чувствительны к нему, чем крысы, кролики и обезьяны. Таким образом, нельзя установить параллелизм между сложностью высшей нервной деятельности животного и его чувствительностью к псилоцибину. Вместе с тем можно отметить известное сходство между действием псилоцибина на животных и на человека. При введении крысам, кроликам, собакам и обезьянам псилоцибин оказывает преимущественно симпатотоническое действие, вызывая мидриаз, пилоэрекцию, учащение дыхания, повышение температуры, подъем артериального давления, сокращение мигательной перепонки, гипергликемию. Менее постоянно действие на частоту пульса — отмечены как тахикардия, так и брадикардия. Вместе с тем, двигательная активность животных чаще либо не меняется, либо несколько уменьшена. Иногда может наблюдаться двигательное возбуждение, чередующееся с сонливостью. Несмотря на седативное действие псилоцибина, реакция животных на внешние раздражения не меняется или даже усиливается. На ЭЭГ наблюдается реакция пробуждения. Хронаксиметрически в опытах на крысах отмечены две фазы: фаза возбуждения (снижение хронаксии мышц), сменяющаяся фазой торможения (увеличение хронаксии мышц). Вейдман и Черлетти нашли,

что псилоцибин и псилоцин усиливают -коленные рефлексы спинальных кошек. Действие на этот рефлекс было использовано для сравнения действия ряда веществ, сходных по химическому строению с псилоцибином. При этом оказалось, что только вещества с гидроксильной группой в 4-м положении активируют моносинаптический рефлекс, тогда как 5-гидроксиин-долы (буфотенин, серотони.н) тормозят этот рефлекс, а вещества с гидроксильной группой в положении 6 или 7 не оказывают на него никакого действия. Замена в положении 4 гидроксильной группы ослабляет действие полученных таким образом веществ на моносинаптический рефлекс (его усиление вызывает только бензил-дериват псилоцибина), к ослаблению или извращению рефлекса ведет также замещение в положении 1. Изменяется действие на моносинаптический рефлекс и при изменениях в боковой цепочке. Влияние на моносинаптический рефлекс было избрано в качестве показателя психото-миметической активности препаратов, но соответствующие исследования на людях пока не опубликованы.



Псилоцибин в опытах на изолированных органах не изменяет эффекта адреналина, ацетилхолина, г Сталина, никотина, но обнаруживает антагонизм к серотонину. Этот эффект в 80—100 раз слабее по сравнению с антагонистическим действием ДЛК, и примерно во столько же раз доза псилоцибина, вызывающая психические нарушения, превышает соответствующую дозу ДЛК. В то же время производное ДЛК — 2-бром-ДЛК или препарат BOL-148, мощный антагонист серотонина, обнаруживает антагонизм по отношению к псилоцибину (опыты на интактных животных). В исследованиях Вайзмен-Дистлера и Соркса псилоцибин не влиял на выделение с мочой основного метаболита серотонина — 5-оксииндолуксусной кислоты ни у человека, ни у животных (крыс). Метаболизм псилоцибина почти не изучен. В опытах на крысах Гесснер нашел, что около 11 % псилоцибина выделяется в неизмененном виде, а 5-гидроксииндолуксусная кислота выделяется в виде следов. В опытах *in vitro* того же автора псилоцибин практически не расщеплялся моноаминоксидазой. Различные биохимические изменения, обнаруженные А. Я. Раппопортом и Л. И. Ландо у собак, сами авторы рассматривают как несущественные. Нам не удалось найти данных о метаболизме псилоцибина в

организме человека *. Монье изучал ЭЭГ кроликов и ее изменения после перерезки головного мозга на различных уровнях и раздражения различных участков мозга и пришел к выводу, что псilocибин воздействует на нисходящую медио-таламиче-скую систему ретикулярной формации, которая оказывает тормозящее действие и является антагонистом восходящей активирующей системы ретикулярной формации. Блокируя эту систему, псilocибин косвенно усиливает действие активирующей ретикулярной системы и в конечном итоге вызывает такие же изменения, как и ДЛК, непосредственно активирующий эту систему. Таким образом, в настоящее время более или менее полно изучен клинический эффект псilocибина — его действие на поведение человека и животных, механизм действия же остается неясным. Можно лишь отметить, что незначительные изменения химической формулы резко изменяют действие препаратов. По-видимому, не случайно, что два наиболее античных психотомиметических средства — ДЛК и псilocибин являются индолами, замещенными в положении 4 и что большинство (хотя и не все) психотомиметических средств явля-ся производными трштамина, близкими по строению к с@= ротонину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Банщиков В. М., Столяров Г. В. Сб. тр. I МОЛМИ им. Сеченова И. М. т. XXVII. М., 1964.
2. Раппорт А. Я-, Ландо Л. И. — В сб. Вопр. психофармакол. Тр. ГосНИИ психиатрии, 1962, стр. 345.
3. S e r l e H. — Dtsch. med. Wschr., 1959, Bd. 84, S. 2317.
4. Chauchard P., Mazoue H. — C. r. Soc. biol., 1961, v. 155, p. 71.
5. De Boor W. — Dtsch. med. Wschr., 1959, Bd. 84, S. 1392.
6. D e l a y J., P i c h o t P., coll., — C. r. Acad. Sci., 1958, v. 247, p. 1235.
7. D e l a y J., P i c h o t P., coll. — Ann. med. psychol., 1959, v. 117, p. 891.
8. D e l a y J., P i c h o t P., coll. — Ann. med. psychol., 1959, v. 117, p. 899.
9. Delay J., Pichot P., Lemperiere T. — Presse med., 1959, v. 49, p. 1811.
10. D e l a y J., Pichot P., L e m y e r i e r e T., Q u e t i n A. M. — Ann. med. psychol., 1959, v. 2, p. 509.
11. Delay J., T h u i l l i e r J., N a k a j i m a H., D u r a n d i n M. — C. r. Soc. biol., 1959, v. 153, p. 244.
12. D u c h e D. — Sem. Hop. Paris, 1961, v. 63, p. 3061.
13. E r s p a m e r V., N o b i l i M. — Arch, internat pharmacodyn., 1961, v. 137, p. 24.
14. G a m n a G., F e r r i o L., coll. — Si sterna nerv., 1962, v. 14, p. 389.
15. Ges'sner P., K h a i r a l l a h P., M c l s a a c W., P a g e I. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1960, v. 130, p. 126.

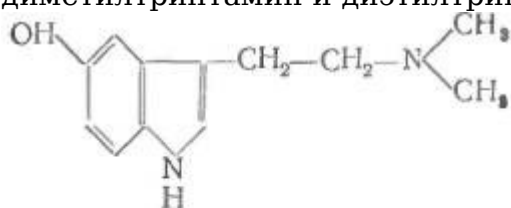
¹ Некоторые исследования (в том числе и у человека) обмена 4-окситриптофана и 4 -окситриптамина, близких по строению к псilocибину, показали сходство их обмена с обменом серотонина. Однако предположе-ние, что 4-окситриптофа являет я предшественником псiloc бина в что эти вещества могут образовываться в организме из 4-окситриптофана ока не доказано.

16. G n i r s s F. — Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat., 1959, Bd. 84, S. 346.
17. H a r r i s L., U h l e F. — J. Pharmacol. Exper. Therap., 1960, v, 128 p. 358.
18. H e i m R. — Histoire med., 1958, v. 8, p. 43.
19. H e i m R., B r a c k A., K o b e l R., coll. — C. r. Acad. Sci., 1958, v. 246. p. 1346.
- «0. H e i m R., C a i l l e u x R. — C. r. Acad. Sci., 1957, v. 244. p. 3109.
21. H e i m R., H o f m a n n A. — C. r. Acad. Sci., 1958, v. 247, p. 557.
- £2. H e i m a n n H. — Psychiat. Neurol., 1961. v. 141, p. 69.
23. H o f m a n n A. — Acta physiol. pharmacol. Neurl., 1959, v. 8, p. 240.
24. H o f m a n n A. — Svensk Kemisk Tidskrift., 1960, v. 72. p. 723.
25. H o f m a n n A., F r e y A., coll. — Experientia, 1958, v. 14, p. 397.
- £6. H o f m a n n A., H e i m R., B r a c k A., K o b e l H. — Experientia, 1958, v. 14, p. 107.
87. H o f m a n n A., H e i m R., B r a c k A., coll. — Helv. chim. Acta 1959, v. 42, p. 1557.
28. H o l l i s t e r L., P r u s m a c k S., coll. — J. Nerv. Merit. Dis., 1960, v. 131. p. 428.
29. l s b e l l H., W o l b a c h A., W i k l e r A., M i n e r E. — Psychopharmacologia, 1961, v. 2, p. 147.
30. M a l i t z S., E s c o n a r H., W i l k e n s B., H o c h P. — Comprehens. Psychiat., 1960, v. 1, p. 8.
81. M a l i t z S., W i l k e n s B., R o e h r i g W., H o c h P. — Psychiat. Quart, 1960, v. 34, p. 333.
32. M i c h a u x H. — Rev. mycol., 1960, v. 25. p. 52.
83. M o n n i e r M. — Experientia, 1959, v. 15, p. 321.
34. N i e t o D. — Neurol. Neurocirug, Psiquatr., 1959, v. 1, p. 6.
35. R i n k e l M., A t w e l l C., D i M a s c i o A., B r o w n J. — New Engl. J. Med., 1960, v. 262, p. 295.
36. R o u b i c e k J., D r v o t a S. — Ceskoslov. psychiat., 1960, v. 56, p. 44.
37. R u m m e l e W. — Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1959, Bd. 84. S. 348.
38. R u m m e l e W., G n i r s s F. — Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1961, v. 87, p. 365»
39. S e r c l M., K o v a r i k J., J a r o s O. — Psychiat. Neurol., 1961, Bd. 142. p. 137.
40. S i l v a F., H e a t h R., coll. — Rec. Advanc. Biol. Psychiat, 1961, v. 3, p. 119.
41. S t e i n S. — Mycologia, 1959, v. 51, p. 49.
42. V o l m a t R., R o b e r t R. — Ann. Scient. Univ. Besancon Serie Medicine, 1961, № 5, p. 15.
43. W e i d m a n n H., C e r l e l l i A. — Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 1960, v. 18, p. 174.
44. W e i d m a n n T. L., T a e s c h l e r M., K o n z e t t H. — Experientia 1958, Bd. 14, S. 378.
45. W i s m a n - D i s t l e r M., S o u r k e s T. — Ann. N. Y. Acad., Sci., 1962, v. 96, p. 142.

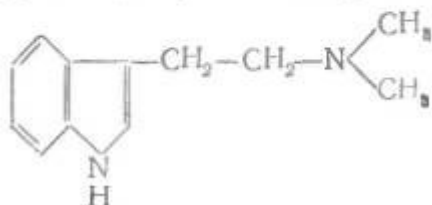
ПРОЧИЕ ПСИХОТОМИМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

За последние годы наряду с давно известными психото-миметическими средствами — мескалином, ДЛК — и обнаруженным недавно, но привлечшим к себе внимание ряда исследователей псилоцибином, обнаружено и описано действие ряда других веществ, также обладающих способностью вызывать у человека кратковременные и обратимые психические нарушения. Часть этих веществ подобно мескалину и псилоцибину выделена из растений, давно известных своей способностью влиять на психику человека, часть является синтетическими препаратами. Мы приводим краткое описание действия части этих препаратов, вызвавших по сравнению с другими больший интерес и более подробно описанных. Краткость их описания обусловлена не столько тем, что препараты заслуживают меньшего внимания, по сравнению с ДЛК, мескалином и псилоцибином, сколько меньшей их изученностью.

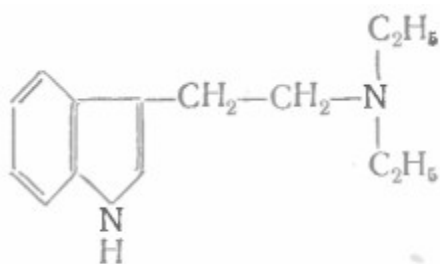
1. Производные триптамина — зарубежные препараты бу-фотенин, диметилтриптамин и диэтилтриптамин.



Буфотенин (5-гидроксидиметилтриптамин)



N-N-диметилтриптамин (ДМТ)



N,N-диэтилтриптамин (ДЭТ)

Буфотенин и диметилтриптамин (ДМТ) обнаружены в семенах дерева *Piptadenia peregrina*, произрастающего в бассейне реки Ориноко, и ряда других деревьев того же рода, растущих в Южной Америке, а буфотенин кроме того найден в мухоморах. Из семян *Piptadenia peregrina* жители Перу и Гаити готовили специальный 'церемониальный порошок, который они вдыхали в нос. Порошок этот, называвшийся «кохо-ба», но известный и под другими названиями, применялся в течение ряда столетий — его обнаружил уже Колумб, — и употреблялся с целью колдовства и для религиозных церемоний. Он вызывал состояние внешней обездвиженности и яркие зрительные галлюцинации — видения богов, отсутствующих людей и т. п. Нельзя с уверенностью утверждать, что буфотенин и **ДМТ** являются единственными или даже основными веществами, обуславливающими появление психических нарушений при приеме порошка «Кохоба». В частности в опытах Тэрнера и Мерлиса вдыхание в нос приготовленного ими порошка (из семян дерева), а также буфотенина не вызвало психических изменений. Однако буфотенин и более отчетливо ДМТ оказывают несомненное влияние на психику.

Действие буфотенина обнаруживает прямую зависимость от дозы.

Внутривенное введение здоровым людям 2 мг буфотенина вызывает только соматические нарушения — тошноту, чувство покалывания в лице и сдавления в груди. При большей **дозе** — до **16 мг** и большей скорости введения (до 10 мг в 1 минуту) соматические симптомы более выражены — резкое покраснение лица, шеи, груди, которые приобретают пурпурный оттенок, тошнота, рвота, мидриаз, нистагм, незначительный подъем артериального давления и ускорение пульса, слюнотечение. Одновременно появляются и психические нарушения: зрительные галлюцинации, обычно элементарные в виде цветных пятен, изменяющих свою форму, чувство спокойствия или эйфории, нарушения восприятия времени и пространства, трудность выражения мыслей, грубые ошибки в счете, неточная ориентировка в окружающем. После прекращения введения нарушения восприятия быстро, — нередко в течение несколь-

ких минут, — сглаживаются; дольше сохраняются чувство спокойствия, вялость, замкнутость, которые сменяются эйфорией, длящейся несколько часов. У больных шизофренией по наблюдениям Тэрнера и Мерлиса буфотенин вызывает только кратковременные (длящиеся несколько минут) соматические нарушения и столь же кратковременное усиление замкнутости. Фрейбинг предположил, что берсерки — скандинавские воины, обнаруживавшие необычайную храбрость в битве (они сражались с обнаженной грудью — *ber serk* — откуда и происходит название «берсерк») искусственно приводили себя в состояние ярости, скорее всего путем приема грибов, содержащих галлюциногенные (психотомиметические вещества). Такое предположение кажется достаточно обоснованным: описание поведения берсерков напоминает состояние кратковременного психоза — сначала появлялся озноб, лицо распухало, меняло цвет, затем наступало состояние ярости — берсерки были как дикие звери, кусали край своих щитов, рубили направо и налево, не разбирая, где друг и где враг и убивая всех, кто попадался им на пути — людей и скот. Такое состояние длилось около одного дня, сменяясь слабостью и вялостью. После того, как было введено наказание за берсеркизм, предусматривавшее и наказание окружающих, если они не свяжут берсерка, берсерки исчезли. Известны также и грибы, вызывающие психические нарушения и содержащие буфотенин. Однако опыты с чистым буфотенином, кратковременность и незначительная выраженность вызываемых им психических нарушений заставляют сомневаться в том, что один буфотенин может вызвать тяжелые и относительно длительные психические нарушения, подобные наблюдавшимся у берсерков и до сих пор встречающимся при отравлении грибами, в том числе вызываемые напитком, приготовляемым из них некоторыми северными народами.

ДМТ обычно вводится внутримышечно в дозе 0,7—1,1 мг/кг. Психические нарушения появляются очень быстро, уже через 3—5 минут после инъекции и внезапно, но продолжаются недолго — примерно около часа. Картина психоза и сопутствующие ему вегетативные нарушения обнаруживают значительное сходство с изменениями, вызываемыми ДЛК, мескалином, псилоцибином и значительно ярче, чем после введения «буфотенина». Появляются преимущественно зрительные иллюзии и галлюцинации — яркие, подвижные, иногда сценopodobные, которые усиливаются в темноте и при закрытых глазах. Слуховые и тактильные галлюцинации наблюдаются реже и более кратковременны. Нарушается восприятие пространства, форма и размеры предметов меняются, искажаются, в первую очередь это касается тех предметов, на которые обращено внимание

испытуемого. Обычно эти изменения сочетаются с расстройствами схемы тела. Оценка времени также изменяется, хотя и не очень значительно — обычно продолжительность эксперимента переоценивается. Со стороны мышления отмечена потеря способности управлять своими мыслями, замедление темпа мышления, бедность мыслей, разрыхление ассоциаций, склонность к рассуждениям на философские, порой мистические темы, бессвязность речи, нарушения внимания. Иногда появляется недоверие к экспериментатору, идеи преследования и отравления, также направленные на экспериментатора. В начальном периоде психоза преобладает чувство страха, которое затем сменяется эйфорией, наблюдаются также и чередования эйфории со страхом или апатией.

У части испытуемых собственно повышение настроения может отсутствовать, смех носит чуждый, непонятный характер, близкий к насильственному. Двигательная активность, как правило, усиливается, Ориентировка в месте и времени обычно сохраняется, хотя у части испытуемых в первые 10—15 минут опыта отмечается кратковременное (несколько минут) состояние расстроенного сознания с последующей амнезией на этот период. ДМТ вызывает симптомы симпатотонии: повышение систолического и, в меньшей степени, — диастолического давления, мидриаз, тахикардию. Менее постоянно отмечается чувство нехватки воздуха, оживление сухожильных и периостальных рефлексов, непроизвольные гиперкинезы, нарушения глубокой чувствительности (обычно связанные с расстройствами схемы тела) изредка — рефлекс Бабинского. Интересно, что по наблюдениям Сай-Га-лаца и сотр. нередко неврологические и психические (галлюцинации, расстройства схемы тела) изменения более выражены на одной, обычно левой, половине тела. В то же время у левшей они больше выражены справа, что указывает на большее поражение под влиянием ДМТ не доминирующего полушария. Вопрос о причине этого явления остается не выясненным. Возможно, что в доминирующем полушарии лучше регуляция кровообращения. Содержание сахара в крови не меняется. В моче после приема ДМТ резко (в 10 раз и более) возрастает выделение 3-индолуксусной кислоты, параллельно, но менее значительно (в 2—4 раза) увеличивается выделение 5-оксииндолуксусной кислоты. В неизменном виде ДМТ не выделяется. Изменения ЭЭГ обнаруживают известную зависимость от характера психических нарушений. В начальном периоде психоза а-ритм полностью исчезает, появление зрительных галлюцинаций сопровождается появлением а-ритма высокой амплитуды, депрессия а-ритма во время беседы, при открывании

глаз, при спонтанных движениях отсутствует или носит неполный характер. Напряженность, тревога, страх вызывают де-синхронизацию ЭЭГ, а чувство расслабленности, апатии, безнадежности — появление или усиление а-ритма (наблюдения Кайтора и Сара).

После исчезновения психических нарушений может от нескольких часов до 1—2 дней сохраняться чувство усталости, иногда несколько подавленное настроение, затем все эти явления исчезают.

У больных шизофренией ДМТ редко вызывает зрительные иллюзии и галлюцинации. Обычно можно отметить усиление психических нарушений, имевшихся до введения ДМТ: усиливаются галлюцинации слуха, нарушения мышления, аутизм — больные нередко активно избегают беседы с врачом. В эмоциональной сфере наряду с повышением настроения, иногда с многоречивостью, наолюдается депрессия, чувства тревоги и страха. Нередки атаксия, парестезии, двигательные гиперкинезы, которые прекращались, когда на них фиксировали внимание сольных. Отчасти меньшая яркость психических нарушений может быть обусловлена недоступностью больных, нежеланием рассказывать врачу о своих переживаниях; так, Тэрнер и Мер-лис сообщают о больной, которая после опыта с ДМТ рассказала своей сестре во время свидания, что стены ей казались сделанными из бумаги, а врачи — резиновыми куклами, но экспериментаторам она этого не говорила.

Вегетативные нарушения и длительность психических нарушений у больных шизофренией такие же, как у здоровых людей. У больных с значительной давностью заболевания интенсивность реакции меньше, чем у заболевших недавно. У одного и того же больного интенсивность реакции усиливается с увеличением доз ДМТ. Помимо дозы ДМТ, некоторое влияние на картину экспериментального психоза оказывают особенности личности испытуемого и обстановка, в которой проводится эксперимент (обычная комната, затемненное помещение, исключение раздражителей), его цель (исследование, психотерапия) и отношение испытуемого к этому эксперименту.

Диэтилтриптами́н (ДЭТ) при внутримышечном введении 0,7—0,8 *MajKe* вызывает у здоровых и психически больных вегетативные и психические нарушения, сходные с наблюдаемыми после введения ДМТ: появляется сначала вегетативная симптоматика (симпатотония: мидриаз, тахикардия, артери-ае́нная гипертен-ия и др.). а затем психические нарушения: преимущественно зрительные иллюзии и галлюцинации, нарушение чувства времени, деперсонализация и расстройства схемы тела, нарушения мышления и настроения — чаще эйфория,

нередко чередующаяся с депрессией. Часть больных как невротиками, так и шизофренией под влиянием ДЭТ становится значительно доступнее, общительнее, что делает возможным применение ДЭТ при проведении психотерапии. Однако сколько-нибудь широкого распространения этот метод не получил.

На ЭЭГ после введения ДЭТ появляется нерегулярность α -ритма, увеличение его частоты и снижение амплитуды. Первые симптомы интоксикации появляются несколько позже, чем после введения ДМТ — через 8—15 мин, психические нарушения сохраняются несколько дольше — до 3 часов. У животных (крыс, собак) также отмечены состояния двигательного возбуждения после введения ДЭТ.

По данным Сара пути метаболизма ДМТ и ДЭТ сходны. Существует 2 основных пути: 1) деалкилирование и окислительное дезаминирование с образованием 3-индолуксусной кислоты и 2) 6-гидроксилирование с последующим образованием парных соединений и в меньшей мере — деалкилированием и дезаминированием с образованием 6-аксииндолюксусной кислоты. При этом 6-гидроксилирование усиливает в опытах на различных лабораторных животных (крысы, кролики, обезьяны) психотомиметические свойства исходного препарата. Пороговые дозы ДЭТ, вызывающие нарушения поведения у животных, тем ниже, чем больше у них образуется 6-гидрокси-ДЭТ. В экспериментах на здоровых людях также отмечено, что интенсивность индивидуальной реакции на ДЭТ была большей у тех из них, у которых с мочой выделялось большее количество 6-гидрокси-ДЭТ. Таким образом, можно предполагать, что психические нарушения вызывают не сам ДМТ и ДЭТ, а их 6-гидрокси- и производные. Правда, производные 6-гидрокси-триптамина с трудом проникают через гематоэнцефалический барьер (вопрос этот требует дальнейшего разрешения).

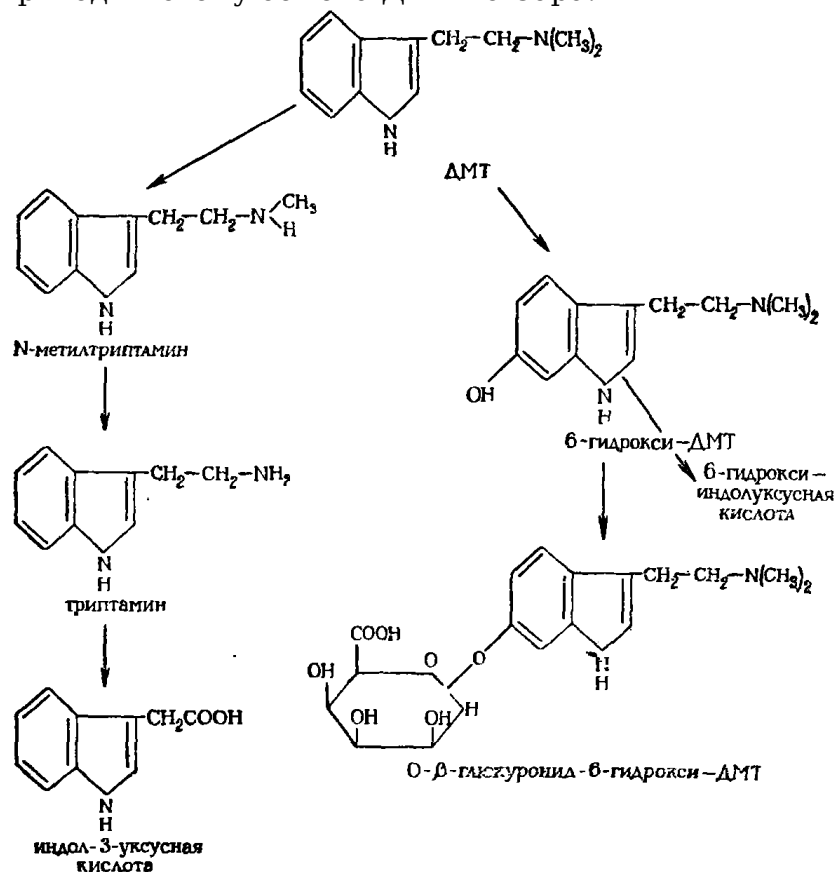
Наиболее интересно чрезвычайно быстрое появление психических нарушений после введения ДМТ, указывающее на то, что причиной психических нарушений являются либо сам ДМТ, либо его ближайший метаболит 6-гидрокси-ДМТ. Не совсем ясно, почему после введения ДЭТ психические нарушения развиваются медленнее, чем при введении ДМТ. Мы не нашли в литературе данных о более медленном обмене ДЭТ по сравнению с ДМТ. Вопрос о том, могут ли ДМТ и ДЭТ образовываться в организме человека пока остается открытым. Аксельрод нашел в легких кролика фермент, способный превращать серотонин в буфотенин и триптамин в ДМТ, но у человека существование такого фермента не доказано.

Фишер и сотр. сообщили об обнаружении ими в моче 15 больных кататонической и параноидной формой шизофрении

вещества, близкого по строению к буфотенину. У 10 психически здоровых людей обнаружить это вещество в моче не удалось. Увеличение выделения с мочой, после введения ДМТ 5-гидроисохлорусовой кислоты, не являющейся по Сара непосредственным продуктом обмена ДМТ, указывает на возможность нарушения обмена серотонина под влиянием ДМТ, но остается невыясненным, происходит ли такое нарушение в действительности и какую роль оно играет в генезе вызываемых ДМТ психических нарушений.

Сара и сотр. полагают, что ДМТ и ДЭТ действуют, в первую очередь, на вегетативные центры гипоталамуса и таламуса, возбуждают специфические проекционные системы и тормозят неспецифические проекционные системы, кортико-кортикальные и транкаллозальные связи.

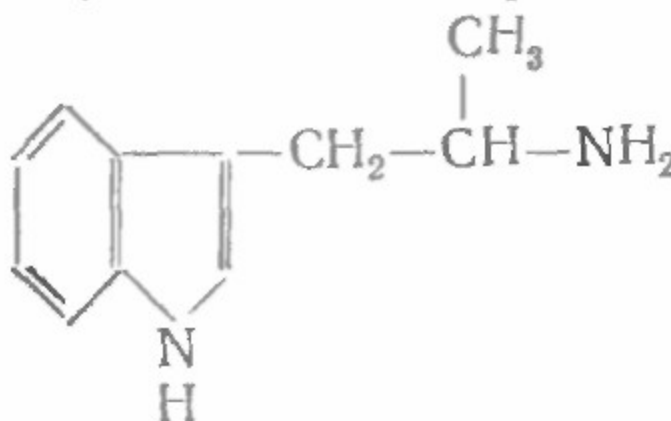
Приводим схему обмена ДМТ по Сара:



Еще одно производное триптамина, α-метилтриптамин, вызывает психические нарушения, которые развиваются медленно, но сохраняются дольше — 16—18 часов, чем нарушения,

вызываемые ДМТ и ДЭТ. Психоз больше напоминает нарушения, вызываемые ДЛК: ориентировка в окружающем не страдает, преобладает эйфория, зрительные иллюзии и галлюцинации, расстройства схемы тела. После исчезновения этих нарушений может еще некоторое время сохраняться бессонница, усталость, головные боли и боли в мышцах, иногда — плохое

самочувствие,



сонливость и

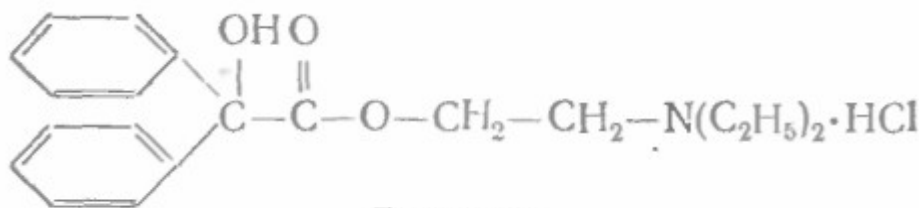
α-МСТИЛТРИПТАМИН

парестезии.

Таким образом, производные триптамина несомненно оказывают психотомиметическое действие, отличающееся быстротой возникновения и кратковременностью. Хотя эти вещества исследованы значительно меньше, чем основные психотомиметики и, главным образом, одной группой венгерских исследователей, их изучение представляет несомненный интерес благодаря сходству их строения с производными триптамина» встречающимися в организме человека и животных.

2. Препараты с антихолинергическим действием :
(бенактизин, дитран и др.).

Бенактизин (суавитил, отечественный амизил) хлор-гидрат диэтиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты — препарат с антихолинергическим действием, сходный по своим фармакологическим свойствам с атропином. Применяется для лечения неврозов. Уже в обычных дозах 3— 10 яг в день (до 15 мг в день) нередко вызывает психические



Бенактизин

изменения. Наблюдается замедление течения мыслей, их остановка, чувство внутренней пустоты, забывчивость, затруднения в выполнении психологических тестов, нарушения внимания (неустойчивость). В конечностях появляется чувство тяжести, форма их кажется измененной, иногда возникает ощущение, что конечности существуют независимо от тела.

В

эмоционально-волевой сфере преобладают апатия, вялость, нежелание двигаться, иногда больные говорят о том, что между ними и внешним миром как будто появляется стена, происходящее вокруг их не трогает или же они относятся ко всему спокойнее. Может наблюдаться также появление враждебности, страха, ужаса, боязни сойти с ума, усиление имевшихся до назначения бенактизина тревоги, ипохондричности. Изредка отмечаются яркие зрительные представления, микропсия (предметы кажутся уменьшенными). Мидриаз, тахикардия, сухость во рту чаще появляются при больших дозах бенактизина, психические изменения также тем более часты, чем выше суточная доза препарата. Не все изменения психики, вызываемые бенактизином, могут быть отнесены к побочным симптомам. Некоторые из них, в первую очередь, чувство спокойствия, известного равнодушия по отношению к прежде беспокоившим больных навязчивостям, страхам и другим болезненным переживаниям — являются основанием для назначения бенактизина при неврозах.

Собственно психотомиметическое действие бенактизина было обнаружено в 1958 году чешским психиатром М. Войтеховским, наблюдавшим психоз у молодой женщины, случайно принявшей чрезвычайно большую дозу бенактизина — около 1400 мг. У нее развился кратковременный делирий с яркими зрительными галлюцинациями, возбуждением и последующей частичной амнезией. Дальнейшие эксперименты, проведенные над физически и психически здоровыми людьми (добровольцами) группой чешских исследователей, показали, что и значительно меньшие дозы бенактизина — 40—200 мг, вызывают при однократном приеме кратковременные психозы. Эти психозы протекают по типу делирия, чрезвычайно сходного с атропиновым делирием. Психоз длится от 4 до 12 час и характеризуется нарушением ориентировки <в окружающем, яркими галлюцинациями и иллюзиями, преимущественно зрительными, и менее постоянно — слуховыми, нарушениями восприятия пространства, забывчивостью, беспорядочным двигательным возбуждением. Вегетативная и неврологическая симптоматика также сходна с симптоматикой, наблюдаемой при отравлении атропином: мидриаз, тахикардия, сухость слизистых, гиподинамия, атаксия, смазанная речь. На ЭЭГ отмечается сначала замедление, а затем исчезновение аритма, уплощение ЭЭГ-ской кривой. На высоте психоза отмечается значительное уменьшение выделения с мочой 5-гидроксиндолоуксусной кислоты (5-ОИУК; основной метаболит серотонина), с началом улучшения психического состояния выделение 5-ОИУК увеличивается, — в итоге общее количество суточной 5-ОИУК не меняется. Во время психоза возрастает и выделение с мо-

кой 17-кетостероидов. Длительность и тяжесть психических нарушений обычно тем больше, чем выше доза бенактизина.

В опытах на гомогенатах печени и головного мозга крыс показало, что бенактизин является ингибитором моноаминоксидазы (МАО), лишь незначительно уступающим ипрониазиду (ипразиду). В концентрации 4×10^{-3} бенактизин тормозит МАО на 30%, а ипрониазид в той же концентрации — на 40%. Повидимому, в генезе психотомиметического действия бенактизина играет роль как его антихолинергическое действие, так и нарушение обмена серотонина, обусловленные временным блокированием его окисления МАО. Приведем в качестве иллюстрации одно из наблюдений Войтеховского и сотр. над молодым врачом психиатром принявшим внутрь 200 мг бенактизина.

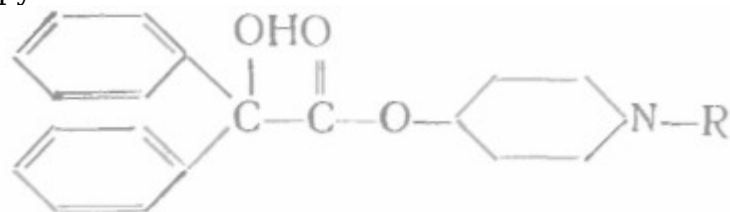
Психические нарушения стали появляться уже через 15 мин. после приема бенактизина и вначале обнаруживали значительное сходство с изменениями, вызываемыми ДЛК и мескалином: краски стали интенсивнее, ярче, усилились контрасты света и тени, длительно сохранялся последовательный образ предмета. Комната, в которой проводился опыт, казалась уменьшенной, линии на стене превратились в большие трещины, возникло опасение, что стены и потолок обрушатся. Тело стало тяжелым, трудно было пошевелиться. Одновременно отмечалась общая слабость, апатия, речь стала неразборчивой, испытуемый не мог довести до конца начатую фразу, так как забывал, о чем он говорит. Появились зрительные иллюзии — люди, окружавшие испытуемого, изменялись, иногда не замечал стоявшего рядом человека (отрицательная галлюцинация). Через 2 часа появилось бессмысленное двигательное возбуждение, пытался встать, куда-то идти, не понимал обращенных к нему вопросов, что-то неразборчиво бормотал, галлюцинировал, что-то вынимал изо рта, снимал воображаемые предметы со своей одежды и с одежды окружающих, разглядывал Лол, произнося при этом слово «студень», иногда совершал и более сложные действия — курил воображаемую сигарету, выпускал дым, откладывал ее в сторону, пил из несуществующей чашки, «писал» пальцем на бумаге и т. п. Примерно через 6 часов после начала опыта вновь стали появляться отдельные адекватные ответы, но речь оставалась бессвязной, с трудом понимал смысл заданий, не мог правильно написать свою фамилию, то отказывался от еды, то пытался вилкой есть суп, рукой залезал в тарелку. В ассоциативном эксперименте на первое слово-раздражитель ответил верно через 1,2 сек, на второе — также верно, но через 20 сек, на последующие — не отвечал. Продолжались яркие зрительные галлюцинации — видел в тарелке жирафа, на стене — средневековый зал и тан-

цующих в нем дворян, в комнате — марионеток, попугаев какаду и т. д. Временами появлялись галлюцинации слуха — слышал разговор попугаев, женский голос, приказывающий идти домой. В дальнейшем при улучшающемся контакте и ориентировке в окружающем сохранялись грубые ошибки при письме и счете, которые замечал, испытывал страх, что у него развилось необратимое нарушение интеллекта. Продолжались и обильные зрительные иллюзии и галлюцинации. Через 12 часов ориентировка, речь и письмо восстановились полностью, но иллюзии и галлюцинации оставались до момента засыпания, сон сопровождался необычно яркими сновидениями. Во время психоза отмечались резкий мидриаз с отсутствием реакции зрачков на свет, гиподинамия, тахикардия, затрудненное дыхание (в первые часы), подъем артериального давления, сухость слизистых, атаксия и дизартрия, неверная оценка расстояния, дизурия и учащенное мочеиспускание; в моче увеличение содержания 17-кетостероидов и полное исчезновение 5-ОИУК на высоте психоза.

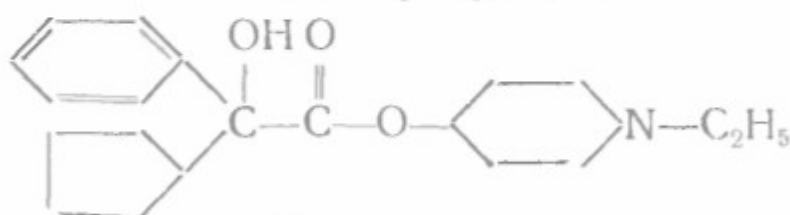
На следующее утро — здоров, обнаруживал полную амнезию на период, охватывающий около 4-х часов и отрывочные воспоминания о нескольких последующих часах. Отмечалась сонливость, головные боли, повышенная утомляемость, исчезнувшие в последующие дни. Эйдетизм и яркие сновидения сохранялись несколько недель после опыта.

Препараты **JB-318**, JB-336; дитран.

В 1958 году Эйбуд, Остфелд и Бил описали группу препаратов с антихолинергическим и одновременно выраженным психотомиметическим действием. Наиболее активными оказались N-метил-3-липеперидил-бензилат, получивший наименование препарата JB-336, и N-этил-3-пиперидил-бензилат или препарат JB-318. Оба они по химическому строению обнаружива-



R: CH₃ — препарат JB-336
C₂H₅ — препарат JB-318



Препарат JB-329
(Дитран)

ют сходство с бенактизином и препаратом JB-329 (хлоргидрат Ы-этил-3-пиперидил-циклопентилфенилгликолата), получившего название дитран или дитранил.

Препарат JB-336 при приеме внутрь в дозе 5—15 мг вызывает у здоровых испытуемых обильные и сложные зрительные галлюцинации, нередко представляющие собой сцены, пережитые испытуемыми в прошлом, иногда за много лет до эксперимента, реже—галлюцинации слуха. Критическое отношение к галлюцинациям отсутствует, нередко испытуемые вступают в беседу с галлюцинаторными образами. Могут наблюдаться бредовые идеи отношения и величия. Преобладают отрицательные эмоции — от неопределенного неприятного чувства до ужаса. Контакт обычно во время психоза нарушен, испытуемые только по миновании психических нарушений рассказывают о своих переживаниях. Психоз протекает волнообразно, общая его продолжительность около 10 часов. Вегетативные нарушения — мидриаз, тахикардия, сухость во рту сохраняются и после исчезновения психических изменений. Отмечено увеличение на 50—75% содержания в сыворотке крови церу-лоплазмина, сопровождающее развитие психотического эпизода и быстро исчезающее по его прекращении.

Препарат JB-318 обладает несколько более слабым психо-томиметическим действием по сравнению с препаратом J-336, но вызывает качественно сходные изменения. Он исследован более подробно как на психически здоровых, так и на больных. Небольшие дозы препарата — 5—15 мг — не вызывают нарушений ориентировки во времени и месте. Появляются галлюцинации зрения, обычно окрашенные в тусклые или черно-белые тона, но сложные — человеческие лица и фигуры, животные, иногда целые сцены. Так, например, испытуемые видят группу людей, сидящих за столом и играющих в карты, или людей, одетых в яркие тюрбаны, которые стоят возле палаток и прислушиваются к доносящемуся из леса бою барабанов. Галлюцинаторные образы часто подвижны, отмечаются также движения и волнистость больших плоских поверхностей (стены, пол). Нередки галлюцинации слуха (голоса, звуки музыки), порой комбинирующиеся с галлюцинациями зрения: испытуемый видит образ и слышит его речь. Наблюдаются также тактильные и обонятельные галлюцинации. Расстройства схемы тела незначительны, эбич-но ограничиваются ощущением тяжести тела или его частей. Испытуемые обнаруживают забывчивость, нередко не могут довести до конца начатую фразу, так как забывают ее начало. Выполнение психологических тестов затруднено в тем большей степени, чем сложнее задание. Так например, правильно называя цвета предметов, испытуемые часто оши-

>аются, когда им предлагают назвать цвет, которым написано слово, обозначающее название другого цвета (слово «красный» написанное синей краской и т. п.). Могут появляться бредовые идеи отношения, связанные обычно с условиями эксперимента — врач хочет отравить, узнать мысли и т. п. В эмоциональной сфере преобладают тревога, подавленное настроение, которые к концу эксперимента часто сменяются сонливостью и вялостью. Двигательное возбуждение обычно отсутствует, преобладают заторможенность, сонливость, отсутствие побуждений. Контакт затруднен. При более высоких дозах — 20 мг — развивается картина токсического делирия — с дезориентацией в окружающем, зрительными и слуховыми, реже — /активными и обонятельными галлюцинациями, двигательным беспокойством, последующим неполным воспоминанием о пережитом. Вегетативные изменения такие же, как при отравлении атропином — мидриаз, тахикардия, сухость слизистых, оживление сухожильных и периостальных рефлексов. Изменения температуры тела, артериального давления непостоянны. Продолжительность психических нарушений зависит от дозы, при небольших дозах 10—12 часов, при их увеличении — до 30 часов. Характер реакции у здоровых и психически больных одинаков. Особенности личности не оказывают существенного влияния на характер психоза. По миновании психических нарушений примерно у половины испытуемых развивается гипоманиакальное состояние — повышенное настроение, разговорчивость, большая активность, — которое сохраняется от нескольких дней до нескольких недель и даже месяцев. Неприятный характер переживаний после приема JB-318 ведет к тому, что большинство испытуемых отказывается от повторения эксперимента. Поэтому лишь на нескольких людях прослежено влияние ежедневного приема препарата JB-318. У всех развилась устойчивость к галлюциногенному (психотомиметическому) действию препарата, но зрачковая реакция — мидриаз — сохранялась. Хотя оба препарата — JB-336 и JB-318 — оказывают наряду с психотомиметическим эффектом и антихолинэргическое действие, однако связь между психотомиметическим и антихолинэргическим действием непостоянна. Ряд препаратов, сходных с JB-336 и JB-318 по строению, обнаруживает такую же антихолинэргическую активность, но лишен психотомиметического действия. Так замена гидроксильной группы атомом водорода, присоединение двух метильных групп к атому азота ведет к исчезновению галлюциногенного действия (при сохранении антихолинэргического). Возможно, впрочем, что эти вещества не проникают через гемато-энцефалический барьер и поэтому оказывают только периферическое действие.

Дитран или препарат JB-329 оказывает на здоровых испытуемых действие, сходное с действием препаратов JB-318 и JB-336. Прием небольших доз — 2—5 мг — вызывает интенсификацию красок, усиление контуров предметов, иллюзорное восприятие их движения, яркие зрительные галлюцинации, при сохранной ориентировке в окружающем. Прием 10—15 мг дит-рана ведет к развитию делирия с дезориентировкой, зрительными и слуховыми галлюцинациями, растерянностью, тревогой, иногда подавленным настроением.

Может наблюдаться симптом инородного тела во рту — больные пытаются извлечь изо рта воображаемый предмет. Двигательное возбуждение часто отсутствует — больные остаются малоподвижными, погруженными в свои переживания. Они часто курят воображаемые папиросы, пьют и едят из несуществующей посуды и т. п., иногда выполняют привычную профессиональную работу. Временами больные встают, движутся в каком-либо направлении до тех пор, пока не наткнутся на какой-нибудь предмет, который лишь при столкновении с ним привлекает к себе их внимание. Отсутствует целенаправленная реакция на сенсорное раздражение — так, после укола руки больной начинает ощупывать свое лицо. Локализация раздражения удается только в том случае, когда сила раздражения значительна. Во время психотического состояния испытуемые иногда совершают нелепые поступки — пытаются пить из стаканов для собирания мочи, умываться из унитаза и т. п. Мы не нашли описания такой нелепости поведения при психозах, вызванных JB-318 и JB-336. После прояснения сознания воспоминание о пережитом отсутствует или неполно, фрагментарно. Могут сохраняться забывчивость, утомляемость, обрывы мыслей, галлюцинации слуха на фоне ясного сознания. Вегетативные нарушения такие же, как и при отравлении атропином; тошнота, мидриаз, сухость слизистых, умеренная тахикардия, оживление сухожильных рефлексов. Температура тела, артериальное давление обычно не меняются. При неврологическом исследовании могут наблюдаться пирамидные знаки, тремор, миоклонии, исчезновение брюшных рефлексов, смазанная речь. В крови отмечено уменьшение числа эозинофилов. Содержание в крови холестерина, щелочной фосфатазы, псевдохолинэстеразы, активность глутамино-щавелевоуксусной трансаминазы по наблюдениям Холлистера и сотр. не меняются, продолжительность психических нарушений — 10—36 часов при приеме больших доз.

После окончания делирия может наблюдаться астеническое состояние, иногда — преходящий Корсаковский синдром.

У части испытуемых через 24—48 час после исчезновения психоза, вызванного дитраном, нередко появляется эйфория,,

сохраняющаяся от нескольких дней до нескольких недель. Ежедневный прием возрастающих доз дитрана ведет к развитию устойчивости к препарату — через 3 недели доза в 20 мг/кг веса, т. е. примерно в 70—80 раз превышающая дозу, ведущую к развитию токсического делирия, не вызывает психических нарушений. В то же время дитран, судя по опытам на животных, полностью исчезает из организма в течение 24—48 часов..

В отличие от других препаратов с антихолинергическим действием, которые исследовались только как средства, способные вызвать психические нарушения, дитран стал относительно широко применяться и как средство лечения психических заболеваний. Лечебное применение дитрана основано на приведенных выше наблюдениях, когда после токсического делирия развивалась эйфория. Поэтому дитран стали прежде всего применять депрессивным больным. Непосредственная реакция на дитран, который назначают в дозах от 15 до 30 мг, главным образом, внутримышечно, не отличается от реакции здоровых испытуемых — развивается кратковременный делирий, длительность которого (от 4 до 36 часов) и выраженность симптоматики зависят как от дозы дитрана, так, по-видимому, и от характера заболевания. Поскольку дозы дитрана, назначаемые больным, нередко выше, чем дозы, испытанные на здоровых людях, тяжесть психических и неврологических нарушений может быть более значительной: в психическом статусе отмечены состояния ступора или двигательного возбуждения, дереализация* и деперсонализация, бредовые идеи отношения и величия; в неврологическом статусе — атаксия, дизартрия, гипотония мышц. Как показывают наблюдения над действием бенактизина, препаратов JB-318, и JB-336, такие же нарушения могут быть вызваны и у психически здоровых людей, речь, следовательно, идет о разнице, обусловленной не разной чувствительностью к препарату у здоровых и психически больных, а лишь разницей в дозировке.

Данные о лечебном действии дитрана при депрессивных состояниях противоречивы, описаны как значительные улучш-гасния и выздоровления, так и кратковременные улучшения и отсутствие эффекта. Все же у части больных психическое состояние значительно улучшается и это улучшение является следствием лечения, а не спонтанным улучшением. Приведем в качестве иллюстрации наблюдение Киссела.

Речь идет о больной 57 лет, на протяжении 5 лет страдавшей депрессией, которая последние 5 месяцев приобрела характер ажитированной депрессии. Больной введено внутримышечно 15 мг дитрана. Через 10 минут появилась яркая зрительная галлюцинация (на потолке увидела свою сестру), бы-
23*

ла несколько сонливой, временами боязливой, отмечен мидрц-аз гипотония мышц, уменьшение реакции на боль, оживление сухожильных рефлексов. В дальнейшем начало нарастать беспокойство, через 3¹/₂ часа после инъекции больная дезориентирована, беспокойна, вскакивает с постели, смотрит перед собой, что-то ловит в воздухе, боязлива, недоступна контакту. Через ЮУг часов ориентировка в окружающем стала восстанавливаться, начала отвечать на вопросы, но оставалась несколько растерянной и беспокойной, течение мыслей было ускорено. Через 12 часов психические нарушения исчезли. Начиная со следующего дня, больная спокойна, активна, настроение хорошее, жалоб нет. Через 2 дня состояние несколько ухудшилось, но после назначения антидепрессивных средств и •психотерапии выписана в состояния значительного улучшения.

Из 5 депрессивных больных с тревогой, бредовыми идеями, наблюдавшихся Эйбудом и Медуну, у всех 5 после однократной инъекции дитрана и вызванного им кратковременного делирия, резко улучшилось настроение. 3 из этих больных были выписаны из больницы и начали работать, 1 отказался от выписки из-за неблагоприятной семейной обстановки и у одного больного состояние через несколько дней снова ухудшилось.

Количество наблюдений пока недостаточно для того, чтобы сказать, в каком % случаев лечение дитраном дает успех, насколько прочно улучшение, есть ли необходимость в повторении лечебных процедур, имеет ли этот метод лечения какие-нибудь преимущества — помимо быстроты, с которой появляется улучшение — перед обычными методами лечения депрессии.

Неясно также, есть ли необходимость в назначении доз, вызывающих делирий. В частности, Джиберти и сотр. нашли, что введение депрессивным больным небольших доз дитрана 0,75—3 мг вызывает менее выраженные изменения сознания и мышления, неврологические нарушения, отсутствует амнезия, но в эмоциональной среде преобладает эйфория, чувство благополучия, а в двигательной — легкое оживление психомоторики.

В последние годы появились сообщения об успешном применении дитрана и при других психических заболеваниях — при неврозах, психопатиях, шизофрении, в том числе и при большой давности заболевания. Так, Карн и сотр. отметили улучшение психического состояния у 14 из 63 больных пожилого возраста, давность пребывания которых в больнице составляла в среднем 16¹/₂ лет, в том числе у 12 из 39 больных шизофренией. Финкенштейн сообщает, что улучшение той или иной степени после однократного введения дитрана наступило у 95 из 103 больных различными психическими заболеваниями, среди которых было 29 больных шизофренией. 64 больных

ли быть выписаны из больницы, у 17 из них наступила полная ремиссия; по его же данным ЭСТ дает значительно лучший эффект после применения дитрана: из 19 больных, прежде без успеха лечившихся ЭСТ, у 16 назначение ЭСТ после дитрана привело к улучшению состояния. (К сожалению, мы могли ознакомиться только с рефератом этой работы).

Таким образом, несмотря на ограниченное количество наблюдений, не позволяющее сделать окончательные выводы, можно сказать, что временное, искусственное обострение психического состояния больных может вести к последующему улучшению состояния или делает их менее резистентными к другим — прежде не дававшим успеха — методам терапии. Это согласуется и с наблюдениями над лекарственными психозами, приведенными в 1-й части этой работы (см. главу о психических нарушениях при лечении нейролептиками). Обострение психоза, наступающее у части больных шизофренией под влиянием дитрана, не является противопоказанием к его назначению. Наш опыт с применением других лекарственных средств показывает, что такое обострение обычно непродолжительно и довольно легко купируется, причем у части больных наступает улучшение по сравнению с состоянием, предшествовавшим обострению.

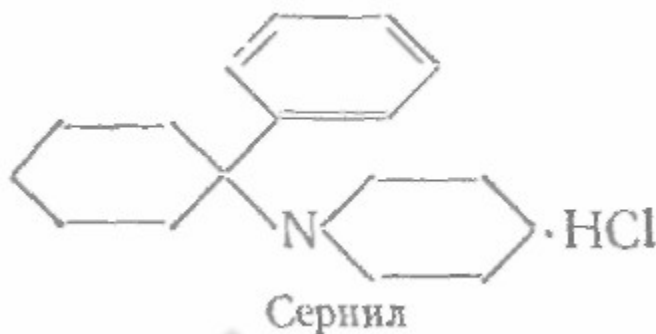
Препараты, обладающие центральным антихолинергическим действием, вызывают, таким образом, кратковременные психозы, весьма сходные по симптоматике и течению как с ат-рапиновым делирием, так и с делириозными состояниями при других заболеваниях, в первую очередь, интоксикациях. Эти психозы обнаруживают большее сходство с психозами, наблюдающимися в клинике, чем психические нарушения, вызываемые ДЛК, меокалином и псилоцибином. В механизме их действия существенную роль, по-видимому, играет центральное антихолинергическое действие. Это подтверждают опыты Гер-шона, которому удавалось путем внутривенного введения 30— 60 мг тетрагидроаминоакрина (ингибитор холинэстеразы) в течение нескольких минут полностью устранить как психические, так и вегетативные нарушения, вызванные дитраном. Другие вещества с центральным холинэлитическим действием — препарат win-2299, димедрол также могут вызывать отчетливые изменения психики»

Отмечавшееся выше отсутствие психотомиметического действия некоторых веществ с антихолинергическим действием, очевидно, обусловлено тем, что эти вещества действуют лишь на периферические отделы парасимпатической нервной системы.

Может иметь значение и способ введения препарата. Так, ДМТ при приеме внутрь не вызывает психических нарушений

в дозах до 350 мг, тогда как парентеральное введение 10— 15 мг ДМТ вызывает отчетливые психические изменения. Димедрол, кстати лишенный гидроксильной группы, на важность которой указывали Эйбуд и сотр., при внутривенном введении в дозах 2—10 мг/кг ведет к развитию делирия. В то же время прием внутрь или внутримышечное введение димедрола не вызывает психических нарушений.

III. Сернил (хлоргидрат Ьфенилциклогексил-тшлеридина) первоначально начали применять для местной анестезии, как анальгетик, так как он снижает болевую, тактильную, проприо-цептивную и дискриминационную



чувствительность. Однако

вскоре было замечено, что он вызывает у больных состояния возбуждения, дезориентировки в окружающем, сменяющиеся повышением тонуса мышц, состоянием, напоминающим кататонический ступор, иногда — судорогами, а в послеоперационном периоде обнаруживается амнезия на период операции. При этом нередко поведение больных остается странным: они возбуждены, многоречивы, повторяют вопрос, вместо того, чтобы ответить на него (эхолалия).

Так, Майер и сотр. наблюдали психозы длительностью от 12 до 72 часов у 13 из 80 больных, получивших сернил внутривенно перед операцией, и у 8 из 22 больных различными неврологическими заболеваниями, которым сернил давали внутрь для снятия болевого синдрома.

Поэтому применение сернила в качестве анальгетика было вскоре оставлено, но его способность вызывать психические нарушения привлекла к себе внимание психиатров, начавших изучение сернила как нового психотомиметического средства.

В большинстве опытов применяли медленное внутривенное введение сернила в дозах от 0,03 до 1 мг/кг. Обычно сернил вызывает сонливость, чувство апатии, одиночества, безразличия к окружающему, от которого испытуемые как будто отделены невидимой перегородкой, отсутствие желаний и побуждений. Эйфория наблюдается редко — чаще у лиц, в прошлом злоупотреблявших алкоголем. Может появляться и чувство враждебности, эмоциональная лабильность. Двигательная активность уменьшается, движения замедлены, иногда наступает состояние полной обездвиженности, сходной с кататоническим ступором. При этом может развиваться и васковидная гиб-

кость. На фоне двигательной скованности могут наблюдаться стереотипные движения, гримасничанье, негативизм, эхопраксии.

Однако у больных, получавших сернил перед операцией, отмечались и состояния двигательного возбуждения.

Одним из постоянных и ранних симптомов действия серни-ла являются расстройства схемы тела, деперсонализация и дереализация. Конечности кажутся увеличенными или уменьшенными, отделяются от тела, исчезает граница между личностью и окружающим миром. Предметы, окружающие испытуемого, удаляются, форма их искажается, хотя узнавание предмета не нарушено, появляется чувство нереальности всего происходящего. Менее значительно и 'постоянно страдает оценка времени, продолжительность которого чаще недооценивается. В отличие от большинства психотомиметиков сернил лишь изредка ведет к появлению галлюцинаций, обычно гипнагогических. Мышление замедлено, испытуемые забывчивы, с трудом подбирают слова, необходимые для выражения их мысли, им трудно поддерживать беседу в определенном направлении, последовательно изложить свою мысль, появляется чувство остановки мыслей, в речи неологизмы, эхоталии, персеверации, иногда речь приобретает характер словесной окрешки. Выполнение 'психологических тестов ухудшается, утрачивается понимание переносного значения — пословицы толкуются в пря-мо(М смысле. Так например, один из испытуемых, описанных Дэвисом и Бичем по специальности врач-психиатр, которому было предложено объяснить 'пословицу: «Новая метла чисто метет», ответил: «У нее длинные щетины».

Некоторые исследователи отметили сходство между характером выполнения психологических тестов больными шизофренией и здоровыми людьми, получившими сернил, тогда как ДЛК и амитал подобных нарушений не вызывали. Это сходство, впрочем, подтверждается не всеми исследователями. Бре-доподобные идеи отношения наблюдаются редко. Ориентировка в окружающем и воспоминание о пережитом сохранены — они нарушаются только после введения больших доз серни-ла — 0,5 мг/кг и более — но отсутствует склонность к самонаблюдению и анализированию своих переживаний, которые характерны для лиц, принявших ДЛК или мескалин. В неврологическом статусе отмечаются нистагм, птоз, атаксия, снижение болевой и тактильной чувствительности, иногда — диплопия, а при больших дозах — снижение зрачковых и корнеальных рефлексов, оживление сухожильных рефлексов, дизартрия. На ЭЭГ исчезает а- и (5-ритм появляется диффузный 0-, а иногда и б-ритм. Изменения ЭЭГ появляются позже, чем психические нарушения и исчезают раньше, они .непосто-

359

яны и могут отсутствовать, несмотря на появление отчетливых изменений психики.

Психические изменения, вызываемые сернилом у здоровых людей, обычно непродолжительны и исчезают через 1—17г часа. При внутримышечном введении изменения появляются позже, но сохраняются несколько дольше, чем после внутривенного введения. Интересный эксперимент провели Коген и сотр., вводившие сер ни л 5 здоровым людям, помещенным в условия «сензорнэй изоляции». Известно, что «сензор-ная изоляция», т. е. помещение человека в условия, максимально ограничивающие раздражение его органов чувств, сама >по себе часто ведет к развитию психических нарушений. Оказалось, однако, что «сензорная изоляция» не усиливает, а подавляет психотомиметические свойства сернила — испытуемые в этих условиях более спокойны и адекватны, лучше контролируют свое поведение, чем после введения тех же доз сернила в обычных условиях. Возможно, что сернил изменяет реакцию человека на сенсорные раздражения.

Действие сернила на психически больных существенно не отличается от его влияния на психически здоровых людей. У больных .неврозами наряду с уже описанными симптомами, наблюдающимися у здоровых, может развиваться чувство тревоги, страх смерти, усиление прежде имевшихся симптомов, а со стороны вегетативной нервной системы — тахикардия, потливость, слюнотечение, упоминания о которых мы не нашли в описаниях опытов на здоровых испытуемых. У части больных неврозами сернил вызывает эйфорию, расторможенность, оживление воспоминаний.

У больных шизофренией сернил обычно усиливает имевшиеся налицо симптомы заболевания. При этом удается отметить, что более активные больные становятся под влиянием сернила более подвижными, суетливыми, тогда как менее активные чаще впадают в состояние ступора. Наряду с кратковременной реакцией, обычной для здоровых и больных неврозами, у 'больных шизофренией иногда отмечается длительное обострение симптоматики, сохраняющееся до 1 месяца. Вегетативная и неврологическая симптоматика такая же, как у психически здоровых.

Растормаживание больных неврозами, выявление эмоционально заряженного материала использовано Дэвисом для лечения неврозов — в сочетании с психотерапией. Распространения этот метод не получил. Нам удалось найти в литературе упоминание лишь об одном больном шизофренией, который через 4 дня после введения сернила, не вызвавшего непосредственной реакции, вышел из состояния кататонического ступора; улучшение сохранялось несколько недель.

Судя по отдельным наблюдениям, хлорпромазин (аминазин) купирует психические нарушения, вызванные сернилом. Тетрагидроаминоакрин (ингибитор холинэстеразы) на эффект сернила не влияет. Действие других лекарств не изучено.

Метаболизм сернила и механизм его психотомиметического действия не изучены. В механизме действия сернила большинство исследователей придает значение нарушением проприо-рецепции, но более детально этот вопрос не исследован. Леви и сотр. упоминают о том, что сернил уменьшает использование головным мозгом серотонина и ведет к высвобождению адреналина и норадреналина, однако мы не смогли найти описания экспериментов, на которых основано это утверждение.

Интерес к сернилу обусловлен тем, что он вызывает психические нарушения, в значительно большей степени сходные с наблюдаемыми при шизофрении, чем большинство психотомиметических средств. Однако уже появившиеся предположения о сходстве «патогенетических механизмов шизофрении и экспериментальных психозов, вызванных сернилом, носят спекулятивный характер, так как патогенез и шизофрении и психических нарушений, вызываемых сернилом, неизвестен.

Перечисленными веществами далеко не исчерпываются психотомиметические средства. Существует целый ряд как различных растений, так и синтетических препаратов, обладающих способностью изменять психическое состояние человека. Среди этих психотомиметиков наиболее подробно изучен гашиш, вызывающий значительные психические нарушения. Мы не приводим описания гашишизма и вызываемых им психозов, так как эти нарушения достаточно подробно описаны в отечественной литературе, а быстрое развитие токсикомании (гашишизма) препятствует его экспериментальному изучению. Из психотомиметических средств, полученных из растений, упомянем гармин и гармалин, выделенные из азиатского степного растения *Peganum harmala* и южноамериканского ползучего растения *Banisteria caapa*; йохимбин, близкий по строению к резерпину. Активный принцип, содержащийся в большинстве этих растений — как например в *Piper methysticum* (кава-кава, употребляющаяся на островах южной части Тихого океана), в грибах *Amanita muscaria*, употребляющихся некоторыми народами Севера для получения рауша, неизвестен; только в 1961 году появилось сообщение Гофмана о том, что ему удалось выделить из семян растений *Rivea corymbosa* и *Jromoea violacea* употребляющихся до настоящего времени в Мексике для приготовления напитка под названием *Ololiuqui*, вызывающего психические нарушения, ряд веществ, в том числе амид d-лизергиновой кислоты. К синтетическим препаратам, вызывающим психические нарушения, относятся, помимо уже

упомянутых, лорфан (производное и антагонист морфина), наллин (синтетический антагонист морфина), 3, 4, 5-тримето-ксиамфетамин, диметилацетамид, гидразид циануксусной кислоты. Количество этих препаратов увеличивается из года в год, однако в настоящее время большинство из них изучено мало и мы опускаем описание их действия, клинически принципиально не отличающегося от действия известных психотомиметических средств.

ЛИТЕРАТУРА а) Производные триптамина

1. Arnold O., Hofmann G. - Wien. Z. Nervenheilk, 1957, Bd. 13, S. 438.
 2. Axelrod J. — Science, 1961, v. 134, p. 343.
 3. Boszormenyi Z., Brunecker G., Der P., Nagy T. — Orv. Hetil, 1959, v. 100, p. 641.
 4. Boszormenyi Z., Der P., Nagy T. — J. Ment. Sci., 1959, v. 105, p. 171.
 5. Boszormenyi Z., Szara St. — J. Ment. Sci., 1958, v. 104, p. 445.
 6. Fabing H. — Amer. J. Psychiat., 1956, v. 113, p. 409.
 7. Fabing H., Hawkins J. — Science, 1955, v. 123, p. 886.
 8. Fabing H., Kropa E., Hawkins J., Leake C. — Fed. Proa, 1956, v. 15, p. 421.
 9. Fischer E., Vazquez A., coll. — J. Nerv. Ment. Dis., 1961, v. 133, p. 441.
 10. Fish M., Horning E. — J. Nerv. Ment. Dis., 1956, v. 124, p. 33.
 11. Kajtor F., Szara St. — Confinia neurol., 1959, v. 19, p. 52.
 12. Rinaldi F. — J. Nerv. Ment. Dis., 1958, v. 126, p. 272.
 13. Sai-Halsz A., Brunecker G., Szara St. — Psychiat. Neurol., 1958, Bd. 135, p. 285.
 14. Szara St. — Experientia, 1956, v. 12, p. 441.
 15. Szara St. — Fed. Proa, 1961, v. 20, p. 885.
 16. Szara S., Axelrod J. — Experientia, 1959, v. 15, p. 216.
 17. Turner W., Merlis S. — Arch. Neurol. Psychiat., 1959, v. 81, p. 121.
 18. von Meter W., Costa E., Ayala G., Himwich H. — Rec. Advanc. Biol. Psychiat., 1961, v. 3, p. 166.
- б) Антихолинергические средства
1. Бамдас Б. С. — Ж. невропат, психиатр. 1960, т. 60, стр. 1042.
 2. Abod L. — В кн. The effect of pharmacol. drugs on the Nerv. Syst. Baltimore, 1959, p. 384.
 3. Abod L., Meduna L. — J. Nerv. Ment. Dis., 1958, v. 127, p. 546.
 4. Abod L., Ostfeld A., Biel J. — Proc. Exper. Biol. Med., 1958, v. 97, p. 483.
 5. Bultasova H., Grof St., coll. — Csl. psychiat., 1960, v. 56, p. 14.
 6. Bultasova H., Grof S., coll. — Ideggyog Szle, 1960, v. 13, p. 225.
 7. Burchard J. — Ftschr. Neurol. Psychiat., 1962, Jg. 30, S. 602.
 8. Coady A., Jewesbury E. — Brit. Med. J., 1956, p. I, p. 485.
 9. Davies B. — Brit. Med. J., 1956, p. I, p. 480.
 10. Finkestein B. — J. Neuropsychiat., 1961, v. 2, p. 144.
 11. Gershon S. — Nature, 1960, v. 186, p. 1072.
 12. Gershon S., Olarin J. — J. Neuropsychiat., 1960, v. 1, p. 283.

13. Gibe rti E._f Ro cca t agli a t a G._f Ro s s i R.—Sistema nerv., 1961, v. 13, p. 167.
14. G r o f S._f V o j t e c h o v s k y M. — CsL psychiat., 1958, v. 54, p. 369.
15. Hollister L._t Prusmack J., Paulsen J., Rosenquist N — J. Nerv. Ment. Dis., 1960, v. 131, p. 428.
16. J a c o b s e n E. — Dan. Med. Bull., 1955, v. 2, p. 159.
17. Karn W., Mead B., Fish man J. — Dis. Nerv. Syst., 1961, v. 22, p. 268.
18. Kissel W. — Amer. J. Psychiat., 1962, v. 118, p. 847.
19. L e b o v i t s B., V i s o t s k y H., O s t f e l d A. — Arch. gen. Psychiat., 1960, v. 2, p. 390.
20. L e b o v i t s B., V i s o t s k y H., O s t f e l d A. — Arch. geh. Psychiat., 1960, v. 3, p. 176.
21. L e b o v i t s B., V i s o t s k y H., O s t f e l d A. — Arch. gen. Psychiat., 1962, v. 7, p. 39.
22. O s t f e l d A. — Fed. Proa, 1961, v. 20, p. 876.
23. O s t f e l d A., V i s o t s k y K, A b o o d L., L e b o v i t z B. — Arch. Neurol. Psychiat., 1959, v. 81, p. 256.
24. Rusanek K., S m a h e l O., coll. — Activ nerv. super., 1962, v. 4, p. 422.
25. S c h u l l z e F. — Med. exptl., 1960, v. 2, p. 233.
26. Vojtechovsky M. — Acta Psychiat. Neurol. Scand., 1958, v. 33, p. 514.
27. Vojtechovsky M., Grof S._f coll. — Wien. Z. Nervenheih V I 1960, Bd. 17, S. 279.
28. Vojtechovsky M., Rysanek K., Vitek V. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 139. p. 406.
29. Vojtechovsky M., Vitek V., Rysanek G., Bultasova H. — Experientia, 1958, v. 14, p. 422

в) Сернил

1. Ban T., Lohrenz J., Lehmann H. — Canad. Psychiat. Ass. J., 1961, v. 6, p. 150.
2. Beech H., Davies B., Morgenstern F. — J. Ment. ScL, 1961, v. 107, p. 509.
3. Cohen B., Luby E., Rosenbaum G., Gottlieb J. — Compre-chens Psychiat., 1960, v. 1, p. 345.
4. Cohen B., Rosenbaum G., Luby E., Gottlieb J. — Arch, gen. psychiat., 1962, v. 6, p. 395.
5. Collins V., Gorospe C, Rovenstine E. — Anesth. Analg. Current., Res., 1960, v. 39, p. 302.
6. D a v i e s B. — J. Ment. Sci., 1960, v. 106, p. 1073.
7. D a v i e s B. — J. Ment. Sci., 1961, v. 107, p. 109.
8. D a v i e s B., B e e c h H. — J. Ment. Sci., 1960, v. 106, p. 912.
9. Lear E., S u n t a y R., P o l l i n I., Chiron A. — Anesthesiology, 1959, v. 20, p. 330.
10. Levy L._f Cameron D._t Aitken R. — Amer. J. Psychiat., 1960, v. 116, p. 843.
11. L u b y E., C o h e n B., Rosenbaum G., coll. — Arch. Neurol. Psychiat., 1959, v. 81, p. 363.
12. Meyer J., Greifenstein F., Devault M. — J. Nerv. Ment. Dis., 1959, v. 129, p. 54.
13. Rodin E., L u b y E., Meyer J. — E. E. G. din. Neurophysiol., 1959, v. 11, p. 796.
14. Rosenbaum G., Cohen B., Luby E., G o l l i e b J., Y e l e n D. — Arch. gen. Psychiat., 1959, v. I, p. 651.
15. Rump SI. — Neurol. Neurocfur. Psychiat. pol., 1962, v. 12, p. 111.

•

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Психические нарушения, вызываемые психотомиметическими средствами, так же неспецифичны, как и лекарственные-психозы, хотя и здесь можно выделить синдромы или картины, характерные для той или иной группы этих веществ. Наиболее изученные психотомиметики — ДЛК, мескалин и псилоцибин вызывают сходные состояния: нарушения восприятия, преимущественно зрительного, изменения схемы тела, деперсонализацию, разнообразные изменения мышления и эмоций при сохраняющейся критике испытуемого к развившимся у него «психическим изменениям». Эти состояния значительно отличаются от картин яркого делирия, вызываемого дитраном и бенактизином и от состояний апатии, безразличия к окружающему при отсутствии или редкости иллюзий и галлюцинаций, наблюдающихся после приема сернила или МЛК. Вместе с тем «не удалось — по крайней мере в отношении наиболее известных психотомиметических средств — выделить симптомы, которые бы позволяли решить, какой из них явился причиной психических нарушений. Различными исследователями отмечались известные черты, отличающие действие каждого из этих веществ. Так указывалось, что при мескалиновом психозе, в отличие от ДЛК, галлюцинации преобладают над иллюзиями, более часто утрачивается критическое отношение к галлюцинациям, чаще возникают параноидные реакции и более выражены расстройства мышления. В то же время при психозе, вызванном ДЛК, иллюзии «преобладают над галлюцинациями, эйфория чаще носит характер дурашливости, а реакция в целом менее интенсивна, чем при приеме мескалина. На этом основании иногда сближают психические нарушения, вызываемые ДЛК, с гебефренией, а вызываемые мескалином с кататонией. При сравнении действия ДЛК и псилоцибина отмечают, что псилоцибин реже вызывает деперсонализацию и чаще — эйфорию, нарушения восприятия времени и пространства, а при сравнении псилоцибина с мескалином — менее постоянное галлюциногенное действие псилоцибина.

Однако все эти различия весьма относительны, -могут быть

обнаружены лишь при сравнении больших групп испытуемых и не выходят за рамки индивидуальных вариаций, которые лишь с различной частотой наблюдаются после приема псило-цибина, мескалина или ДЛК.

Широкое изучение психических шарушений, вызываемых психотомиметическими средствами в значительной степени связано с надеждой создать экспериментальную модель психических заболеваний, встречающихся в психиатрической клинике — в первую очередь, шизофрении.

Мы уже останавливались на этом вопросе при описании экспериментальных психозов, вызванных отдельными психотэмиметиками, поэтому ограничимся кратким резюме. Несомненно, сравнение экспериментального психоза с шизофренией может быть лишь относительным, так как в одном случае речь идет о длительном, нередко прогрессирующем заболевании, в другом — о психических нарушениях, длящихся всего несколько часов. Испытуемые, получающие психотомиметическое средство, заранее предупреждены о том, что у них разовьются психические изменения, обычно знают об их характере, о кратковременности и безвредности эксперимента. Поэтому реакция испытуемого на появившиеся у «его психические нарушения, естественно, отличается от реакции человека, болеющего шизофренией. Между тем реакция личности, особенно в начальной стадии заболевания, с которой только и может сравниваться экспериментальный психоз, играет существенную роль в картине болезни. Наконец, даже если бы удалось добиться полного сходства между клиникой шизофрении и экспериментального психоза, это не дало бы возможности сделать вывод, что шизофрения вызвана тем же самым ядом, который был использован для получения экспериментального психоза. Хорошо известно, что совершенно различные вещества могут вести к одинаковым психическим нарушениям. Поэтому экспериментальные психозы не могут служить моделью шизофрении, равно как и маниакально-депрессивного психоза или иного психического заболевания. Однако целый ряд симптомов и синдромов, возникающих после приема ДЛК, МЛК, сернила и некоторых других психотомиметиков, обнаруживает значительное сходство с симптомами и синдромами, которые считаются характерными для шизофрении. К ним относятся своеобразные нарушения мышления, в том числе, симптом отнятия мыслей, аутизм, несоответствие эмоций объективной ситуации или содержанию мыслей, раздвоение личности, дурашливость, манерность, утрата чувства симпатии к людям, а также гебефренический, «ататонический, а«ато-абу-лический синдромы. В отдельных «аблюдениях, в которых удавалось вызвать более затяжные психозы, продолжавшиеся

несколько дней или недель, исследователи — врачи-психиатры, проводившие эти эксперименты на себе — начинали опасаться, что они заболевают шизофренией.

Сходство между шизофренией и экспериментальными психозами подтверждают и опыты, во время которых врачам-психиатрам предлагали на основании беседы с больным решить, страдает ли он шизофренией или принял одно из психотропных средств (обычно — ДЛК). Нередко ответ на этот вопрос был ошибочным.

Таким образом, целый ряд веществ может вызывать у психически здоровых людей как отдельные симптомы, так и клинические 'картины, которые принято считать характерными для шизофрении (а также для маниакально-депрессивного психоза). Это позволяет сделать вывод, что невозможно разграничение по особенностям симптоматики не только инфекционных и интоксикационных психозов, но что при большинстве или даже при любом психическом заболевании отсутствуют патогномичные для них психопатологические симптомы и синдромы.

Значительный интерес представляют экспериментальные психозы и с другой точки зрения. Возможность вызвать психические нарушения с помощью чрезвычайно малых доз (это относится прежде всего к ДЛК и ацетил-ДЛК) позволяет, пока только в виде 'предположения, допустить, что такие же ничтожные количества токсических веществ образуются в организме человека при некоторых психических заболеваниях. Такие дозы не могут быть определены в организме из-за несовершенства методик, которыми мы в настоящее время располагаем, а также из-за того, что могут быть исследованы только биологические жидкости — моча, кровь, отчасти спинномозговая жидкость, тогда как сам мозг, на который, очевидно, в первую очередь действует токсический фактор, остается недоступным исследованию. Поэтому отсутствие объективно устанавливаемых изменений при лабораторном обследовании психически больных вовсе не говорит об отсутствии токсического фактора, а лишь о том, что мы пока не в состоянии его обнаружить. Напомним в этой связи, что порфирия, ведущая к тяжелым психическим и неврологическим нарушениям, вызвана нарушением пигментного обмена и что продукты этого обмена, содержащиеся в ничтожном количестве в моче, удается определить, главным образом, благодаря их способности вызывать изменения ее окраски. Вполне понятно, что вещество, ведущее к психическим нарушениям, вовсе не обязательно должно вести и к изменениям окраски мочи или другой биологической жидкости. Наличие малых количеств токсического фактора (или факторов) косвенно подтверждается и тем, что до сих пор

не удалось идентифицировать токсические вещества, содержащиеся в биологических жидкостях психически больных, хотя сам факт наличия таких веществ не вызывает сомнений.

Разная быстрота, с которой возникают психические нарушения после приема различных психотомиметических средств, указывает на вероятность того, что некоторые из них подвергаются в организме каким-то превращениям и что лишь образовавшиеся в результате этих превращений продукты являются собственно психотомиметиками. Почти моментальное появление «психических нарушений» вслед за введением диметилтрип-тамина (ДМТ), напротив, заставляет предполагать, что сам ДМТ является причиной этих нарушений. При этом ДМТ обнаруживает большее, чем другие психотомиметики сходство с веществами, которые содержатся в организме здорового человека. Это сходство делает вероятным предположение, что экспериментальные психозы не столь резко отличаются от «естественно» развивающихся психозов и что, по крайней мере, некоторые психические заболевания вызываются веществами сходными с психотомиметическими средствами и образуются в результате нарушений обмена. Кратковременность экспериментальных психозов с этой точки зрения может быть объяснена тем, что введенное извне психотомиметическое средство, например ДМТ, быстро выводится из организма, тогда как при психических заболеваниях сходное вещество, постоянно образующееся вследствие нарушения обмена, ведет к длительным психическим нарушениям. Если с одной стороны вещества, значительно отличающиеся по своему химическому строению, способны вызывать сходные психические нарушения, то с другой стороны уже незначительные изменения формулы психотомиметического средства оказывают существенное влияние на его свойства. При этом иногда совершенно исчезает способность вызывать изменения психического состояния. Так, если ДЛК вызывает психоз в дозах 0,02—0,1 мг, то уже МЛК, отличающийся от него лишь отсутствием одной этильной группы, ведет к «психическим нарушениям только в дозах, примерно, в 10 раз больших (0,5— 1 мг), введение в молекулу ДЛК атома брома превращает психотомиметическое действие в седативное, а стереоизомеры ДЛК (левовращающие) вообще не оказывают влияния на психику. Точно так же различные изменения в формуле псило-цибина, как например, перемещение гидроксильной группы из положения 4 в положение 6 или 7 ведет к исчезновению токсического эффекта в опытах на животных. Интересно, что до сих пор не удалось получить препарата, который оказывал бы более сильное действие по сравнению с первоначально полученным ДЛК, при всех заменах отмечено только ослабление

или исчезновение психотомиметического эффекта. Изучение производных псилоцибина только начато, но пока также нет сообщений о препаратах, которые «бы превосходили его по своей активности. Общего для-всех психотомиметических средств строения отметить не удастся, но все же большинство до сих пор известных психотомиметиков содержат индоловое кольцо (ДЛК и его производные, псилоцибин и псилоцин, гармин, буфотенин, ДМТ и ДЭТ) и являются производными триптамина. Два наиболее активных-психотомиметика — ДЛК и псилоцибин являются индолами, замещенными в 4-м положении. Значение этих факторов пока остается неясным, особенно если учесть, что некоторые психотомиметики, как например, гашиш (активное вещество, по-видимому, тетрагидроканнабинол), сернил, лорфан и др. не содержат индолового кольца, а некоторые производные триптамина, как например, ДМТ и ДЭТ, не содержат вообще гидроксильной группы, оказывая тем не менее выраженное психотомиметическое действие. Однако вполне вероятно, что сходство с триптамиином и замещение в 4-м положении имеют отношение к механизму действия части психотомиметиков, хотя и не являются обязательным условием психотомиметического действия.

Несмотря на то, что экспериментальные «психозы» не могут быть полностью уподоблены «истинным» психозам, они могут служить моделью для испытания действия средств, применяемых для лечения психических заболеваний. Большинство лекарственных средств, которыми располагает современная психиатрия, являются симптоматическими средствами, поэтому их влияние на те или иные симптомы может быть проверено и «а экспериментальных психозах. Однако полученные таким образом данные не имеют абсолютной ценности. Испытания на животных, чувствительность которых к психотомиметическим и лечебным средствам может значительно отличаться от чувствительности к ним человека, не могут быть целиком перенесены в клинику. Систематические испытания на психически здоровых добровольцах вряд ли возможны, если учесть огромное количество психотропных средств, предложенных уже в настоящее время и то, что число таких лекарств с каждым годом увеличивается. Наконец, влияние на экспериментальный психоз может не совпадать с клиническим эффектом препарата. Так, резерпин, применение которого в клинике как нейролептического средства оправдано опытом, нередко не только не купирует, но даже усиливает психические нарушения, вызываемые ДЛК. Это привело к тому, что использование психотомиметиков для испытания лечебного эффекта новых препаратов не получило широкого распространения.

Собственно лечебное действие психотомиметических средств и их применение в терапии психических заболеваний весьма ограничено. Многочисленные попытки, предпринятые в этом направлении, не дали сколько-нибудь убедительных результатов, хотя в некоторых наблюдениях отмечено улучшение психического состояния у больных шизофренией, хроническим алкоголизмом. Наиболее признанным является применение психотомиметических средств при неврозах, главным образом, как средства, позволяющего растормаживать больных, облегчать с ними контакт :и тем самым облегчающего проведение психотерапии. Чаще других с этой целью применяется ДЛК, но аналогичные попытки проводились и с другими - препаратами — псилоцибином, сернилом.

Возможность применения психотомиметиков для уточнения диагноза в диагностически неясных случаях психических заболеваний не доказана. Наконец, многие авторы, учитывая кратковременность экспериментальных психозов и отсутствие вредного влияния их на здоровье, рекомендуют врачам-психиатрам испробовать на себе эти средства для того, чтобы лучше понять ощущения и переживания больных, изучение и лечение которых является их основной задачей.

N.

Таким образом, 'Практическая ценность психотомиметических средств весьма невелика. Интерес к ним оправдывается, главным образом, возможностью с помощью этих средств лучше понять механизм возникновения психических заболеваний. Между тем, как раз в этом направлении достигнуты наименьшие успехи. Конечно, изучение механизма действия того или иного вещества, тем более механизма его действия на психику — наиболее сложная задача. Однако изучение литературы вопроса показывает, что помимо трудности задачи известную роль играет, если можно так выразиться, и мода на то или иное вещество. Появление нового психотомиметического препарата вызывает к нему повышенный интерес, появляется большое количество работ, посвященных его действию, однако с годами число их начинает уменьшаться и внимание исследователей переключается на новое вещество. Так произошло с мескалином, который наиболее активно изучался в 20-е годы, то же самое происходит сейчас с ДЛК и его производными. Не случайно большинство гипотез о механизме действия ДЛК и работ, направленных на выяснение этого механизма, относится к началу 50-х годов и не было продолжено в дальнейшем. В результате после 20 лет изучения ДЛК мы достаточно хорошо представляем себе клиническую картину .вызываемых им психических нарушений, но можем высказывать лишь догадки и предположения о том, каким образом вызываются эти

изменения. Сегодня более или менее установлено лишь то, что большинство психотомиметических средств оказывают симпатотоническое действие. Правда, корреляция между вегетативными изменениями и нарушениями психики не является постоянной, в ряде случаев устранение «вегетативных симптомов» не сопровождается исчезновением или ослаблением психических изменений и наоборот — вегетативные изменения появляются, но психические изменения отсутствуют, — например, при введении мескалина после хлорпромазина. Все же значительное постоянство вегетативной симптоматики, а также отмеченный при испытаниях ряда производных ДЛК параллелизм между психотомиметическими свойствами этих веществ и возникающими при их применении симпатотоническими симптомами¹ делает вероятным предположение, что чрезмерное повышение тонуса симпатических центров головного мозга (эрготропной системы по Гессу) играет важную роль в возникновении психических нарушений, «вызываемых психотомиметическими средствами».

¹ Гофман включает в понятие эрготропного синдрома: 1) симптомы, указывающие на стимулирование центральных симпатических структур (миодриаз, тахикардия, пилоэрекция, гипертермия, гипергликемия), 2) стимулирование синапсов ретикулярной формации (повышение чувствительности к сенсорным раздражениям), 3) усиление моноинаптических рефлексов (натр, коленного) и 4) активирование ЭЭГ.

|

ПРИЛОЖЕНИЕ

ОБМЕН МОНОАМИНОВ И ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Так как действие ряда лекарств, о влиянии которых на пси-хтfKV говорилось в первой части этой книги, а также действие ряда психотомиметических средств пытаются объяснить как результат их влияния на обмен серотонина и адреналина, мы приводим в виде приложения краткие сведения об обмене серотонина и адреналина, их взаимодействии с лекарствами и роль при психических заболеваниях.

Глава 1 ОБМЕН СЕРОТОНИНА И ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

- В 1948 году Раппорт, Грин и Пейдж выделили из крови вещество, обладающее сосудосуживающим действием, и назвали его серотином. Примерно в то же время Эрспамер и Азе-ро обнаружили в слизистой желудка и кишечника, коже и слюнных железах низших животных (лягушек, саламандр) вещество, которому дали название энтерамин. Дальнейшие исследования «показали, что речь идет об одном и том же веществе — 5-гидрокситриптамин. В дальнейшем серотонин был обнаружен в различных органах и тканях человека и животных. Количество работ, посвященных изучению этого вещества и роли, которую оно играет в организме, в настоящее время чрезвычайно велико. Мы не останавливаемся на вопросе о роли серотонина в регуляции тонуса сосудов, функции пищеварительной системы, аллергии и т. д. и ограничиваемся лишь рассмотрением данных о той роли, которую играет серотонин в функционировании центральной нервной системы, в первую очередь, головного мозга, и, следовательно, в нарушениях психической деятельности человека.

У ряда экспериментальных животных небольшие концентрации серотонина были обнаружены в головном мозгу. При этом оказалось, что в различных отделах мозга серотонин распределяется неравномерно. Он концентрируется почти исключительно в сером веществе головного мозга, причем в подкорковых областях концентрация его выше, чем в коре головного мозга и в мозжечке. Наивысшая концентрация серотонина обнаружена в гипоталамической области и в ретикулярной формации ствола головного мозга. Затем следуют в убывающем порядке обонятельный мозг (в первую очередь, пириформная доля и миндалевидные ядра) и мезэнцефалон. Таким образом, распределение серотонина в ЦНС сходно с распределением в ней норадреналина и адреналина. Примерно таким же образом распределяются в ЦНС и основные ферменты, участвующие в образовании и разрушении серотонина — 5-гидро-

кситриптофандекарбоксилаза и моноаминоксидаза (МАО), хотя полного совпадения не обнаружено. Так, 5-гидрокситриптофандекарбоксилаза лишь в небольших количествах содержится в пириформной доле и в миндалевидных ядрах, богатых серотонином, напротив, в симпатических ганглиях содержится большое количество декарбоксилазы, а концентрация серотонина низка. МАО распределена по всему серому веществу головного мозга, но максимальная концентрация ее — в гипоталамусе, наиболее богатом серотонином-

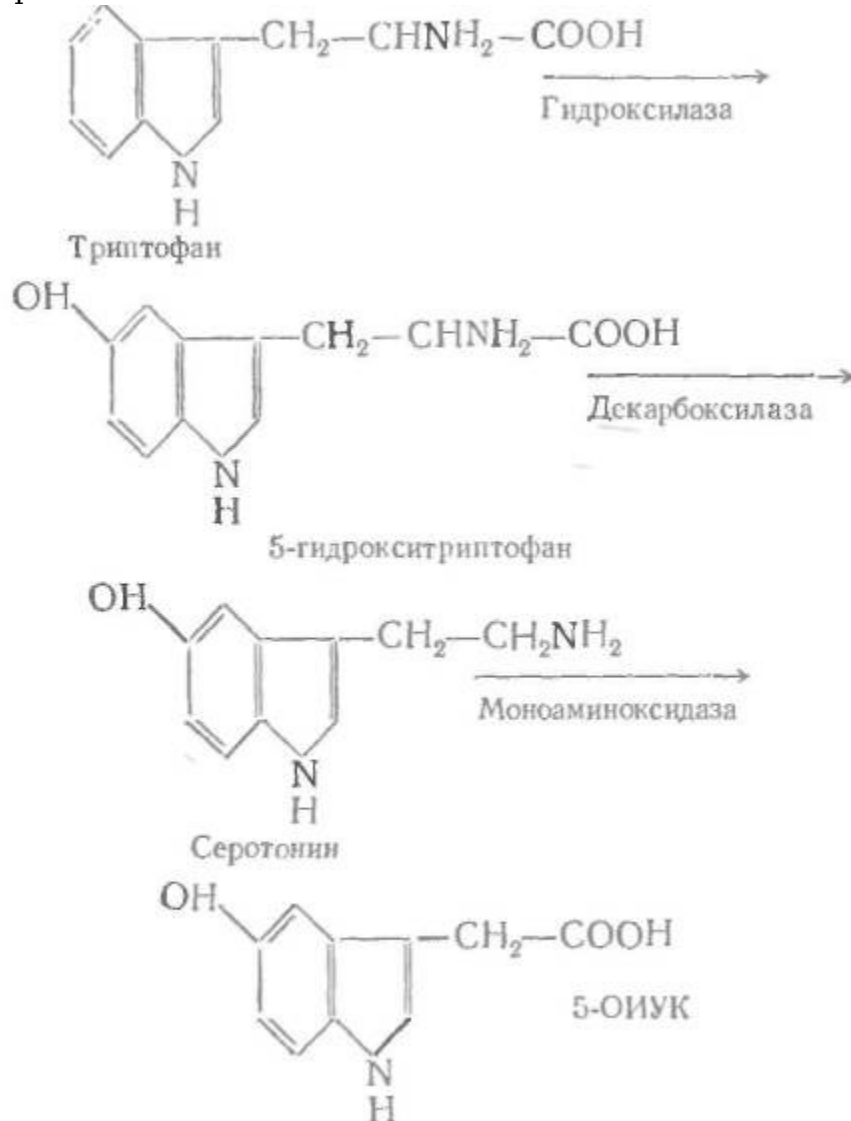
Что касается распределения серотонина внутри нервной клетки, то данные по этому вопросу противоречивы. МАО локализуется преимущественно в митохондриях цитоплазмы, где по некоторым данным содержится и большая часть — $\frac{2}{3}$ — серотонина, декарбоксилаза содержится в растворимой фракции цитоплазмы нервной клетки. Существует предположение, что 5-гидрокситриптофандекарбоксилаза идентична диоксифенилаланиндекарбоксилазе, участвующей в образовании катехоламинов. Химическая формула, основные пути образования и распада серотонина, в частности, в ЦНС, в настоящее время известны, хотя и не полностью. Источником образования серотонина является триптофан, часть которого под действие триптофан-гидроксилазы превращается в 5-гидрокситриптофан (5-ГТФ), из которого под влиянием 5-ГТФ-декарбоксилазы образуется серотонин (5-гидрокситриптамин).

Пиридоксал-фосфат является коферментом декарбоксилазы, поэтому при недостатке витамина В₆ образование серотонина из 5-ГТФ может нарушаться. Так, Вайсбах, Богдански и сотр. показали, что у цыплят при недостатке витамина В₆ в организме содержится гораздо меньше серотонина, чем у контрольной группы. Гидроксилазы, способные превращать триптофан в 5-ГТФ, в мозгу не обнаружены, но мозг содержит декарбоксилазы, способные превращать 5-ГТФ в серотонин. Поэтому считают, что 5-ГТФ образуется вне ЦНС, а затем, проникая в ЦНС, декарбоксилируется и превращается в серотонин.

5-ГТФ легко проникает через гемато-энцефалический барьер — это доказано многочисленными экспериментами, в которых как прием внутрь, так и парентеральное введение 5-ГТФ резко увеличивало содержание в головном мозгу серотонина (что, кстати подтверждает и то обстоятельство, что 5-ГТФ предшественник серотонина). Принято считать, что серотонин, в отличие от 5-ГТФ, не проходит через гемато-энцефалический барьер и образуется из 5-ГТФ непосредственно в головном мозгу. Действительно, в части экспериментов на различных животных эффект серотонина удавалось получить только при

его внутрижелудочковом введении, тогда как парентеральное введение серотонина не оказывало влияния на ЦНС. Однако, непроницаемость гематоэнцефалического барьера для серотонина относительна. В некоторых экспериментах, как например, в опытах на кроликах, проведенных Коста и Эприсоном, опытах на крысах Кэрки и Паасонена и др. отмечено увеличение содержания серотонина в головном мозгу после внутривенного его введения. Основным ферментом, расщепляющим серотонин, является МАО, под влиянием которой серотонин превращается в 5-г.и-дроксииндолуксусную кислоту ^5-ОИУК, по-видимому, проходя через стадию образования 5-гидроксииндолуксусного альдегида), которая выделяется из организма, главным образом, с мочой.

Схематически обмен серотонина может быть представлен следующим образом:



В действительности обмен серотонина сложнее, чем на представленной схеме. Наряду с дезаминированием может происходить: 1) образование парных соединений с глюкуроно-вой и серной кислотой, 2) образование 5-О-триптамина, 3) превращение 5-гидроксииндолуксусного альдегида не в 5-ОИУК, а в коричневый пигмент. 4) N-ацетилирование, 5) N-метилирование (показанное главным образом у беспозвоночных). Наконец, часть серотонина и 5-ГТФ выделяется с мочой в неизменном виде. Выделяющаяся с мочой 5-ОИУК составляет всего 20—40% мегаболизировавшегося серотонина. Вместе с тем, образование 5-ОИУК может, очевидно, происходить и за счет действия не только МАО, но и других энзимов. Так, Вайсбах, Ловенберг и сотр. в опытах на мышах показали, что при полном блокировании МАО образование 5-ОИУК продол* жается (хотя количество ее уменьшается) и одновременно возрастает образование серотонин-О-глюкуронидов.

Таким образом, по концентрации и общему количеству содержащейся в моче 5-ОИУК нельзя составить полного представления об интенсивности обмена серотонина. Правда, серотонин в ЦНС почти целиком расщепляется за счет МАО, однако серотонин в ЦНС составляет лишь около 1 % по отношению к серотонину, содержащемуся во всем организме, и лишь около 5% всей 5-ОИУК образуется за счет метаболизма серотонина в головном мозгу. Так как период полураспада серотонина в головном мозгу значительно короче, чем в других органах (считают, что он равен всего нескольким минутам), некоторые исследователи предполагают, что изменения выделения 5-ОИУК с мочой могут отражать изменения серотонина в головном мозгу. Однако это относится только к случаям значительного усиления обмена серотонина в ЦНС, которое может вести к увеличенному выделению 5-ОИУК с мочой. Если же распад серотонина в головном мозгу замедлен или даже полностью блокирован, то падение выделения 5-ОИУК будет крайне незначительным (если метаболизм серотонина в других органах не нарушен) и не превысит пределов ошибки, допускаемой точностью применяемых для ее определения методик.

Данные, касающиеся обмена серотонина в ЦНС, получены на животных, проведение таких исследований на людях практически невозможно — за исключением исследований на трупах и на участках головного мозга, удаленных во время операции. Поэтому подавляющее большинство исследований на людях проведено с помощью определения содержания серотонина в крови и 5-ОИУК в моче. Немногочисленные исследования спинномозговой жидкости показали, что концентрация в ней серотонина значительно ниже, чем в крови, и в ряде случаев настолько низка, что не улавливается современными методами

исследования. Это отчасти подтверждает непроницаемость или неполную проницаемость гемато-энцефалического барьера для серотонина и у человека. Большое количество экспериментов проведено на животных путем 'непосредственного введения серотонина в желудочки мозга, наложения его на поверхность участков головного мозга или парентерального введения предшественника серотонина — 5-ГТФ. Эти опыты показали, что серотонин оказывает центральное действие и, следовательно, является веществом активно участвующим в деятельности головного мозга. Введением больших доз серотонина удавалось вызвать кататонические симптомы в виде обездвиженности, отсутствия реакции на раздражитель, длительного сохранения приданных поз. Такие состояния были получены у рыб, лягушек, мышей, цыплят; при непосредственном введении в желудочки мозга, — у кошек и собак, хотя и «е во всех экспериментах. В частности, Бонамини и Гарелло отметили, что при повторных введениях серотонина в желудочки «мозга никогда не развивается хроническая кататония.

В ряде других наблюдений двигательные изменения были не столь резко выражены и эффект серотонина выражался лишь в уменьшении моторной активности, состояниях прострации.

Центральное тормозящее действие серотонина проявляется также и в потенцировании действия успокаивающего средства — мепробамата (отечественный мапротон); в увеличении продолжительности сна, вызываемого различными барбитуратами или хлоргидратом у мышей, крыс, и кроликов; в подавлении условного рефлекса бегства, который у крыс и мышей под влиянием серотонина вырабатывается с значительно большим трудом и становится непостоянным, тогда как безусловный рефлекс не меняется; в уменьшении реакции пробуждения и первичного ответа на ЭЭГ. Аутоинъекции быстро прекращаются из-за наступления сна, на аутостимуляцию серотонин не влияет¹.

Однако, такой характер действия серотонина наблюдается не всегда и может изменяться с увеличением дозы. Так, после введения больших количеств 5-ГТФ у животных развиваются состояния возбуждения с утратой или ослаблением реакции на

¹ Метод аутостимуляции заключается в том, что животные с электродами, подведенными к определенному участку головного мозга, сами нажатием на рычаг могут либо замыкать ток (большая частота замыканий расценивается как показатель «приятного» характера раздражения), либо прерывать неприятные импульсы. При аутоинъекции животных таким же образом регулируют повторные поступления в мозг малых количеств исследуемого вещества.

внешние раздражители, дезориентировка, состояния страха или ярости, тремор, тахикардия, мидриаз, лилоэрекция, слезо-•и слюнотечение, одышка, артериальная гипертензия и одновременно появление реакции пробуждения на ЭЭГ. У наркотизированных животных эта реакция отсутствует. Отсутствие и -в этих случаях корковых и подкорковых реакций на раздражение ретикулярной формации позволяет предположить, что она и в этих случаях остается заторможенной.

Таким образом, малые дозы серотонина оказывают депрес-сорное действие на ЦНС, а большие — стимулирующее. Это положение не является бесспорным — в отдельных экспериментах, как например в опытах Ферро-Милоне и Гомирато состояния возбуждения и десинхронизация ЭЭГ становились менее выраженными с увеличением дозы серотонина. Поскольку в большинстве опытов, в которых у животных наблюдалось состояние возбуждения, вводили не серотонин, а 5-ГТФ, нельзя исключить предположение о связи возбуждения не с накоплением серотонина, а с образованием из части введенного 5-ГТФ триптамина.

Данные о противосудорожном действии серотонина противоречивы. С одной стороны, отмечено защитное действие серотонина по отношению к судорогам, вызываемым электрошоком, звуком, кислородом, 'вводимым под давлением кардиазо-лом, пикротоксином. Снижение судорожного порога под влиянием резерпина и нитомана (тетрабеназина) некоторые авторы связывают с вызываемым этими препаратами снижением содержания в ЦНС серотонина. С другой стороны, отмечены судорожное действие больших доз серотонина, как например, в эксперименте Вада, которая наблюдала у кошек и обезьян усиление судорожной активности на ЭЭГ после введения серотонина и пришла к выводу, что серотонин повышает судорожную активность в головном мозгу, а эпилептогенный очаг повышенно чувствителен -к серотонину.

В ряду экспериментов — хотя опять-таки не во всех — обнаружено повышение концентрации серотонина в головном мозгу после судорожного припадка. Эти данные указывают на участие серотонина в деятельности ЦНС, но не доказывают и не опровергают предположение о противосудорожном эффекте серотонина. О центральном действии серотонина свидетельствуют также опыты, в которых обнаружено его влияние на активность холинэстеразы мозга (хотя по некоторым данным серотонин усиливает, а по другим — тормозит эту активность), задержка воды тканью коры головного мозга (кроликов) под влиянием серотонина в опытах *in vitro*, облегчение проведения возбуждения через ганглии, антагонизм по отношению к серотонину ряда веществ, оказывающих влияние на

ЦНС (эти данные рассматриваются ниже), изменения поведения животных под влиянием некоторых антагонистов серотонина, изменения ЭЭГ при местном наложении серотонина на участки коры головного мозга.

В серии опытов, проведенных на кошках, Маррацци, Харт и сотр. нашли, что серотонин вызывает торможение в синапсах, превосходя большинство веществ, оказывающих такое же действие. В частности, тормозящее действие серотонина оказалось в 20 раз сильнее действия адреналина и в 2000 раз сильнее действия адренохрома. Это тормозящее действие серотонина в головном мозгу отчетливее, чем в низших отделах ЦНС. В этих опытах исследовалась транскаллозальная (через мозолистое тело) передача возбуждения с раздражаемого участка коры головного мозга на гомологичный участок другого полушария. Торможение в синапсах «по Маррацци и Харту играет решающую роль в генезе психических заболеваний. Важное значение придается другой группой авторов сокращениям клеток микроглии, вызываемым серотонином. Эти сокращения наблюдали в культуре мозговой ткани Вулли и Шоу (их данные подтверждают и другие исследователи), которые считают, что, сокращая клетки микроглии, серотонин участвует в перемещении жидкости и питательных веществ в головном мозгу, обеспечивая питание нервной клетки, которое нарушается при разрушении серотонина.

Если все накопленные в настоящее время данные -позволяют считать серотонин веществом, играющим роль в жизнедеятельности головного мозга, то характер его действия все еще остается неясным. Отмечающаяся нами выше противоречивость экспериментальных данных отчасти зависит от разной чувствительности к серотонину разных видов животных, отчасти от разницы в дозах, существенную роль играет и то обстоятельство, что часто определяется лишь суммарная концентрация серотонина в головном мозгу, а не взаимоотношение отдельных его фракций.

Даже внутри или парентеральное введение серотонина психически здоровым людям (в том числе, страдающим гипертонической болезнью) обычно вызывает только соматические изменения преимущественно сосудистого характера: быстрый подъем систолического давления (у больных гипертонической болезнью — его снижение), тахикардию, чувство жара или холода в конечностях, головокружение, головную боль, чувство сдавления в области сердца, снижение мышечного тонуса. Психическое состояние и характер ЭЭГ после приема серотонина не изменялись. Менее однородны данные, полученные «после приема серотонина у психически больных. Часть исследователей не обнаружила никаких изменений в психическом

состоянии больных, преимущественно шизофренией. В то же время при различных психических заболеваниях, в том числе, при шизофрении, эпилепсии, депрессивных состояниях, психоневрозах ряд исследователей отметил изменения ЭЭГ (напр., некоторое замедление и большая регулярность α -ритма у больных шизофренией и усиление патологических изменений на ЭЭГ у больных эпилепсией по наблюдениям Полони), а также различные изменения их психического состояния. Эти последние обычно были кратковременными и не оказывали сколько-нибудь заметного влияния на течение основного заболевания. Так, описаны общее седативное действие, улучшение внимания и качества выполнения психологических тестов, обострение тревоги, -бессонница, сглаживание или исчезновение апатии и астении, смена депрессивного состояния маниакальным. В отдельных случаях под влиянием серотонина наступало общее улучшение психического состояния и даже выздоровление.

Так как считают, что серотонин не проникает через гема-то-энцефалический барьер, отсутствие эффекта при его приеме внутрь или при внутривенном введении может быть обусловлено тем, что серотонин в этих случаях не достигает ЦНС. Поэтому были проведены пробы с эндолумбальным введением серотонина или чаще — парентеральным введением или приемом внутрь предшественника серотонина — 5-ГТФ. Эти попытки также не дали отчетливых результатов. Нам известны всего 2 работы, в которых приведены результаты эндолумбального введения серотонина; Платаниа и Катанцаро не отметили никаких психических изменений у здоровых испытуемых, а Дельяни, Камурати и Милане, вводившие возрастающие дозы серотина 10 - больным шизофренией как эндолумбально, так и субокципитально, наблюдали преимущественно вегетативные изменения, иногда увеличение содержания сахара в крови и спинномозговой жидкости; все же у части больных отмечено и преходящее улучшение психического состояния. Прием больших доз 5-ГТФ не дал достаточно выраженного центрального эффекта, как у психически здоровых, так и у больных, хотя и вызывал отчетливые соматические сдвиги. Все же и при приеме 5-ГТФ Тиссо обнаружил у небольшой группы здоровых испытуемых появление на ЭЭГ либо медленных ритмов, либо α -ритма (у лиц, у которых он отсутствовал на исходной ЭЭГ) развитие сонливости и сна.

Таким образом, не удалось обнаружить постоянного и характерного влияния серотонина на психику человека, однако в. части случаев серотонин и 5-ГТФ изменяют психическое состояние, причем складывается впечатление, что психически больные более чувствительны к центральному действию серотонина, чем психически здоровые. Там где удастся повлиять

на психическое состояние больных введением серотонина, эффект его неоднороден. Как и в экспериментах на животных, отмечены как седативное, так и стимулирующее действие. Чем объясняется разница в чувствительности к серотонину различных людей и разный характер действия серотонина, остается невыясненным-

Из числа антагонистов или антиметаболитов* серотонина, количество которых чрезвычайно велико, некоторые были испытаны в клинике и обнаружили центральное действие. Так •бензил-аналог серотонина, BAS, испытывавшийся первоначально при гипертонической болезни, оказывает наряду с гипотензивным и успокаивающее действие. Его применение как средства лечения психических заболеваний не получило широкого распространения, но все же отдельные исследователи с успехом применяли BAS при шизофрении. Джилле из 26 больных шизофренией с неблагоприятным прогнозом добился улучшения у 8 больных, у 2 из них наступило практическое выздоровление. Однако состояние 5 больных ухудшилось. Улучшение у части больных шизофренией, получавших BAS, отметил также Бенасси. Вассилиу, назначавший другой антагонист серотонина — патокол — 6 беспокойным больным шизофренией, нашел, что все больные стали спокойнее, их поведение — более упорядоченным, а психопатологическая симптоматика менее выраженной. В то же время синтетический антиметаболит серотонина — медмейн — вызывал у людей «состояние возбуждения и галлюцинации.

Это противоречие Вулли объясняет тем, что антиметаболиты серотонина (ка'К, впрочем, и антиметаболиты любого другого-вещества) могут действовать двояко — оказывать серо-тонинэподобное действие, как бы увеличивая содержание серотонина в ЦНС, или вести к недостатку серотонина, блокируя его рецепторы. Эффект в каждом из этих случаев будет противоположным.

Однако, пока отсутствуют доказательства того, что влияние на поведение антагонистов или антиметаболитов серотонина обусловлено их влиянием на обмен серотонина, а не какими-либо другими механизмами.

Роль серотонина исследовалась также путем изучения из-

¹ Антиметаболит по Вулли — вещество, обнаруживающее структуру, сходную со структурой метаболита, соединяющееся с теми же рецепторами, «но не оказывающее специфического для метаболита действия. В результате развивается состояние, характерное для недостатка данного метаболита, Вулли сравнивает метаболит с ключом, отпирающим дверь, а антиметаболит — с ключом, который входит в замочную скважину, но дверь не отпирает.

менений его обмена под влиянием ряда лекарств, оказывающих влияние на психику человека.

Мы рассмотрим более подробно данные о взаимодействии серотонина с теми лекарствами, психические нарушения при применении «которых описаны в настоящей книге. Впрочем, это как раз те вещества, влияние которых на обмен серотонина исследовалось наиболее широко.

Обмен серотонина и резерпин. В экспериментах на животных рядом исследователей было показано, что срок появления резерпина в головном мозгу и сроки его выведения из организма, в том числе из ЦНС, не совпадают с временем появления и продолжительностью седативного действия резерпина. В то же время оказалось, что резерпин ведет к уменьшению содержания серотонина в головном мозгу (то данным некоторых авторов — более значительному, чем в других органах) и что кривая падения концентрации серотонина и последующего его накопления совпадает по времени с клиническим эффектом резерпина. Содержание свободного серотонина в головном мозгу достигает минимума через несколько часов, через 48 час. оно начинает постепенно повышаться, достигая исходных величин через 7 суток после однократного введения резерпина (опыты Броуди и сотр. на кроликах). Однако исчезновение седативного действия резерпина происходит раньше, чем восстанавливается исходный уровень серотонина, — уже к тому времени, когда содержание связанного серотонина, который под влиянием резерпина почти полностью выводится из ЦНС, начинает повышаться и достигает 15% по отношению к исходной величине. Если резерпин вводят регулярно в течение ряда дней, восстановление содержания серотонина не происходит в течение всего этого периода и начинается только после прекращения приема резерпина. Все время, однако, продолжается выведение с мочой основного метаболита серотонина — 5-ОИУК. Это доказывает, что резерпин не препятствует синтезу серотонина (в этом случае должно «было произойти практическое исчезновение серотонина из ЦНС и, следовательно, прекращение уже через «несколько дней выделения 5-ОИУК) а лишь высвобождает запасы связанного и препятствует связыванию вновь образующегося серотонина. Одна молекула резерпина ведет к высвобождению большого числа молекул серотонина, что, по мнению Броуди и его сотрудников, свидетельствует об изменении под влиянием резерпина состояния участков ЦНС, в которых происходит связывание серотонина. Каков характер этих изменений остается неясным.

Ряд других наблюдений подтверждает связь между седативным действием резерпина и нарушением связывания серотонина. Резерпин оказывает слабое седативное действие на

мышей и высвобождение серотонина у них незначительно, тогда как у кроликов резерпин вызывает более значительное высвобождение серотонина и оказывает более отчетливое седативное действие (опыты Плечера и Шора). При низкой (0°) и высокой (+37°) температуре окружающей среды высвобождение серотонина не происходит и седативное действие резерпина отсутствует (наблюдения Гараттини и Вальцелли на крысах). Ряд производных раувольфии, снижающих содержание серотонина в головном мозгу, оказывает и седативное действие (десерпидин, ресцинамин), тогда как производные той же раувольфии, — как напр., изорезершин, не оказывающие влияния на обмен серотонина, лишены и седативного эффекта. В то же время препараты, отличающиеся от резерпина по строению, «о вызывающие высвобождение серотонина из ЦНС, обладают седативным действием. К таким препаратам относятся производные бензохинолизина, один из которых — нитоман или тетрабеназин — последние годы довольно широко применяется за рубежом для лечения различных психических заболеваний. В опытах на животных нитоман вызывает падение содержания серотонина (и норадреналина) в головном мозгу» • не изменяя их содержания в других органах и тканях. Как продолжительность падения концентрации серотонина, так ч. продолжительность седативного действия нитомана значительно меньше по сравнению с резерпином.

К более косвенным доказательствам относится сходство изменений поведения (успокоение, уменьшение моторной активности, потенцирование действия снотворных) и ЭЭГ, вызываемых серотонином и резерпином.

Таким образом, гипотеза о связи седативного действия резерпина с изменениями обмена серотонина может быть изложена следующим образом. Резерпин, не влияя на синтез серотонина в головном мозгу, препятствует связыванию образовавшегося серотонина, а также высвобождает значительную часть уже имевшегося запаса связанного серотонина, переводя его в свободное состояние. Свободный серотонин расщепляется моноаминоксидазой и в виде 5-ОИУК выводится из организма. В результате в головном мозгу уменьшается как общая концентрация серотонина, так и содержание свободного серотонина и отношение связанного серотонина к свободному. Седативное действие обусловлено падением концентрации, главным образом, свободного серотонина (.по последним данным Броуаи и сотр. — нарушением баланса между синтезом и распадом серотонина и изменением содержания серотонина у его рецепторов). Резерпин уменьшает также концентрацию серотонина в других органах и тканях, но как показали опыты с нитоманом, для получения седативного эффекта достаточ-

но избирательного нарушения обмена моноаминов на уровне ЦНС.

Резерпин наряду со снижением содержания серотонина вызывает и снижение содержания катехоламинов — адреналина и норадреналина. При этом кривая падения и восстановления содержания катехоламинов в головном мозгу оказалась в опытах на животных почти идентичной с соответствующей кривой серотонина. Отсюда возникло предположение, что основную роль в развитии седативного эффекта после введения резерпина играют изменения обмена катехоламинов. В пользу этого предположения свидетельствуют опыты, в которых до-памин (предшественник адреналина) временно устранял седативное действие резерпина, тогда как 5-ГТФ не оказывал никакого эффекта, хотя сочетание доламина с 5-ГТФ вызывало *более полное и длительное устранение эффекта резерпина. Гармалин — ингибитор МАО — при введении его после резерпина -повышает концентрацию серотонина в головном мозгу, когда концентрация катехоламинов еще остается низкой; седативное действие резерпина при этом не исчезает. Вместе с тем значительное количество наблюдений говорит против предположения о решающей роли снижения концентрации катехоламинов в механизме седативного действия резерпина. Морфин уменьшает у кошек содержание катехоламинов в ЦНС, не влияя на обмен серотонина,— при этом у них развивается состояние возбуждения; холод, препятствующий седативному действию резерпина, не влияет на вызываемое резерпином падение содержания катехоламинов. В последние годы был получен препарат α-метилметатирозин, избирательно снижающий содержание катехоламинов в головном мозгу. При даче этого препарата животным седативное действие не наступало, а при добавлении резерпина, снижавшего содержание серотонина развивался седативный эффект (опыты Броуди и сотр. на кроликах).

Таким образом, все полученные в настоящее время в экспериментах на животных данные не могут быть объяснены ни с точки зрения об исключительной роли изменений обмена серотонина, ни с точки зрения гипотезы об исключительной роли обмена катехоламинов в механизме седативного действия резерпина. Все же большинство экспериментов говорит о том, что более важнук5 роль играют нарушения обмена серотанина. Нельзя, разумеется, исключить предположение, что и другие, еще неизвестные механизмы, помимо нарушения обмена моноаминов, участвуют в седативном действии резерпина.

Снижение судорожного порога, неоднократно отмечавшееся как в опытах на животных, так и в клинике (большая тяжесть судорожных припадков, иногда — смертельный исход

при применении ЭСТ больным, получающим резерпин, судорожные припадки во время лечения (резерпином), также предположительно связывают с влиянием резерпина на обмен серотонина. Однако, как отмечалось выше, данные о противосудорожном действии серотонина (и, следовательно, облегчении возникновения судорожных припадков при снижении концентрации серотонина) недостаточно однородны и стротивосудорожное действие серотонина не может считаться доказанным.

Отметим, что некоторые возражения против гипотезы о связи центрального действия резерпина с обменом серотонина основываются на наблюдениях, показывающих отсутствие полного совпадения между влиянием на ЦНС, оказываемым серотонином и резерпином, — например анальгетическое действие серотонина и отсутствие анальгетического действия резерпина, ослабление под влиянием резерпина потенцирующего действия серотонина на сон, вызванный барбитуратами и т. п. Эти возражения, как нам кажется, основаны на недоразумении — ведь гипотеза эта предполагает, что в основе действия резерпина лежит нарушение обмена серотонина, а вовсе не то, что серотонин и резерпин оказывают одинаковое воздействие на ЦНС.

Влияние резерпина на обмен серотонина у человека изучали почти исключительно с помощью определения выделения с мочой 5-ОИУК. Выделение 5-ОИУК возрастает только в первые дни после начала лечения резерпином, иногда значительно: на 25—50%. У части исследованных — преимущественно психически больных — эти изменения отсутствовали. Вслед за начальным подъемом, выделение 5-ОИУК нормализуется, не обнаруживая тенденции ни к дальнейшему нарастанию, ни к чрезмерному падению. Обычно количество 5-ОИУК в суточной моче существенно не отличается от цифр, полученных у контрольных групп — не получающих резерпина — или у тех же больных до начала лечения. Эти факты не проливают никакого дополнительного света на вопрос о влиянии резерпина на обмен серотонина, но и не противоречат гипотезе о существовании такой связи. В самом деле, увеличения выделения 5-ОИУК можно ожидать только в первые дни лечения, когда происходит высвобождение и расщепление запасов связанного серотонина и то лишь в том случае, если этот процесс происходит быстро и ведет к высвобождению больших количеств серотонина. В дальнейшем, поскольку ни синтез, ни разрушение серотонина не нарушены, выделение 5-ОИУК, очевидно, должно оставаться в пределах нормальных цифр, что и отмечается в большинстве исследований такого рода. С другой стороны только начальное усиление выведения 5-ОИУК подтверждает правильность изложенной гипотезы, тогда как сохране-

ние нормальных цифр содержания 5-ОИУК в моче само по себе, разумеется, не указывает на нарушение связывания серотонина в головном мозгу. Во всех перечисленных «нами выше фактах и гипотезах речь шла об объяснении обычного — терапевтического действия резерпина. Еще менее определены данные о причинах осложнений, в том числе психических нарушений, возникающих во время лечения резерпином. Судорожные припадки, вызываемые резерпином, предположительно связывают с падением содержания серотонина, что отчасти подтверждают опыты на животных, в которых обнаружено антагонистическое действие серотонина и резерпина по отношению «к судорогам, вызываемым метразолом, а также увеличение содержания в головном мозгу серотонина после приема противосудорожного средства — дифелина (дилантина). Однако, как указывалось выше, данные о противосудорожном действии серотонина неоднородны. Неясным остается с этой точки зрения отмеченный в клинике факт появления судорожных припадков только в первые «недели лечения и их прекращение, несмотря на продолжение лечения (хотя содержание серотонина в головном мозгу при продолжении лечения должно — судя по опытам на животных — оставаться низким).

Состояния возбуждения, нередко возникающие в первые дни лечения резерпином (так называемая турбулентная фаза), могут быть объяснены избытком серотонина, связанным с высвобождением связанного серотонина, который не успевает расщепиться моноаминоксидазой. Депрессивные состояния также могут быть связаны с недостатком серотонина — это согласуется с антидепрессивным действием ингибиторов МАО, увеличивающих содержание серотонина в головном мозгу (см. ниже). Однако только снижением концентрации серотонина в головном мозгу нельзя объяснить развитие депрессивных состояний во время лечения резерпином. Снижение содержания серотонина, если оно лежит в основе седативного действия резерпина, должно происходить у всех или у большинства больных, получающих резерпин. Депрессии же являются осложнением, наблюдающимся у небольшой части больных.

Механизм других психических нарушений, возникающих во время лечения резерпином, не удастся объяснить нарушениями обмена серотонина. Все эти предположения нуждаются в дальнейшей проверке, так как в настоящее время доказательства их основываются почти исключительно на перенесении данных, полученных в эксперименте на животных, в клинику психических заболеваний.

Обычно в литературе можно «встретить указание, что хлор-промази'Н (аминазинн) и другие производные фенотиазина, действие которых на психику сходно с действием резерпина, не влияют на обмен серотонина. Это не опровергает гипотезы о связи седативного действия резерпина с нарушением обмена серотонина, т. к. седативное действие может быть обусловлено различными механизмами (по данным Броуди все лекарства, значительно снижающие содержание серотонина в ЦНС, обладают и седативным действием, но это не значит, что снижение концентрации серотонина является единственным возможным механизмом всякого седативного действия). Однако это указание, часто упоминаемое «как не вызывающий сомнения факт, находится в противоречии с рядом экспериментальных данных, указывающих на то, что хлорпромазин оказывает влияние на обмен серотонина.

В опытах на изолированных органах (отрезок кишки или матка крысы) аминазин является антагонистом серотонина не менее сильным, чем резерпин. Отмечено также антагонистическое действие аминазина и серотонина на сон, вызванный барбитуратами, на артериальное давление у спинальных животных, на условные слюнные и двигательные рефлексы, уменьшение под влиянием аминазина накопления серотонина в головном мозгу, вызываемого ипрониазидом (ипразином); параллелизм, хотя и не полный, между успокаивающим действием ряда производных фенотиазина и выраженностью их антагонизма к серотонину. Интересны опыты на крысах, проведенные Фридменом и Джайерменом. Они показали, что хлорпромазин, не изменяя общее содержание серотонина в головном мозгу, уменьшает количество связанного и увеличивает количество свободного серотонина. В результате отношение связанного серотонина к свободному снижается до 1,2 по сравнению с 2,5 у контрольных животных. Резерпин, значительно снижающий содержание в мозгу как связанного, так и свободного серотонина, вызывал такое же снижение их соотношения — до 1,4. Фенобарбитал (люминал) в этих экспериментах в противоположность резерпину значительно повышал содержание как связанного, так и свободного серотонина, однако их отношение снижалось в такой же степени, как и у животных, получавших резерпин, и составляло 1,4. Возможно, что седативное действие, которое оказывают и хлорпромазин, и резерпин, и люминал, обусловлено не изменением общего содержания серотонина в головном мозгу, а снижением коэффициента, выражающего отношение связанного серотонина к свободному.

О влиянии хлорпромазина на обмен серотонина свидетельствует и наблюдение Коула, отметившего у больной карцино-идом тонкого кишечника значительное уменьшение выделения

с мочой 5-ОИУК после назначения хлорпромазина. После отмены лечения выделение 5-ОИУК вновь возросло.

Имеются сведения, что, по крайней мере, некоторые из производных бутирофенона, получившие распространение в последние годы и оказывающие седативное или, пользуясь более распространенным сейчас термином, — нейролептическое действие, являются антагонистами серотонина.

Все эти данные недостаточны для того, чтобы утверждать, что влияние на обмен серотонина является основным или даже существенным звеном в механизме терапевтического действия хлорпромазина, однако они не позволяют безоговорочно отбрасывать такую возможность, как это нередко делается.

Серотонин и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО). Уже в самом объединении группы препаратов с антидепрессивным действием, клиническое применение которых описано в главе 11-ой 1-й части этой книги, под общим названием ингибиторов МАО показывает, что основное значение в механизме действия этих лекарств придается их способности тормозить МАО.

Различные по своему химическому строению препараты, объединенные лишь одним общим свойством — способностью тормозить МАО, оказывали сходное действие на поведение животных и человека, тогда как вещества, близкие к некоторым из ингибиторов МАО, но не блокирующие МАО, не обнаруживали такого эффекта. Если гипотеза о связи антидепрессивного эффекта с торможением МАО пока остается гипотезой, то она уже сейчас дала практический эффект. Пожалуй, впервые в истории психиатрии производились поиски лекарств, которые должны были обладать определенным свойством — способностью блокировать МАО, а заранее предсказанный терапевтический эффект — антидепрессивное действие — подтвердилось при их клиническом испытании.

Ряд исследований показал, что имеется параллелизм между клинической эффективностью ингибиторов МАО как антидепрессивных средств и их способностью тормозить действие МАО в экспериментах на животных.

Следует иметь в виду, что влияние на МАО может изменяться в зависимости от способа введения препарата. Так например, фенелзин при подкожном введении действует преимущественно на МАО головного мозга, при даче внутрь — преимущественно на МАО печени и т. д. Действие на ряд других ферментов — диаминоксидазу, неспецифические оксидазы, де-карбоксилазы, дифосфопиридиннуклеотидазы не обнаруживает корреляции с клиническим эффектом. Поскольку МАО является одним из главных ферментов, обеспечивающих разрушение (путем окислительного дезаминирования) основных моноаминов, оказывающих влияние на ЦНС — серотонина и ка-

техоламинов, естественно возникло предположение, что эффект ингибиторов МАО в клинике связан с накоплением в головном мозгу моноаминов, разрушение которых она блокирует. В ряде экспериментов как *in vitro*, так и *in vivo* удалось показать, что под влиянием различных ингибиторов МАО действительно происходит значительное увеличение содержания моноаминов в головном мозгу. Влияние ингибиторов МАО на поведение как экспериментальных животных, так и человека противоположно действию нейролептических средств, в том числе и резерпина — наблюдается оживление моторики, усиление активности, в вегетативной симптоматике — сдвиг в сторону симпатотонии. Седативное действие резерпина извращается, если его сочетают с ингибиторами МАО; этот эффект более отчетлив, если ипрониазид, наиболее часто испытывавшийся в эксперименте (аналогичные данные получены и при применении других ингибиторов МАО), вводят предварительно — до введения резерпина. В этих случаях вместо обычного седативного действия резерпина у животных развивается двигательное возбуждение, пилоэрекция, мидриаз, экзофтальм. Иногда извращение эффекта резерпина не наступает, но и в этих случаях ипрониазид замедляет появление седативного действия резерпина и уменьшает его выраженность. Ингибиторы МАО обнаруживают также антагонизм по отношению к действию резерпина на судорожные припадки, вызываемые электрошоком и метразолом. При комбинации резерпина с ипрониазидом артериальное давление быстро возвращается к исходным цифрам, тогда как резерпин нередко ведет к необратимому падению артериального давления у животных после судорожного припадка. Повышение судорожного порога, вызываемое 5-ГТФ, более значительно, если 5-ГТФ вводят в сочетании с ипрониазидом. В случаях, где у животных, получивших ипрониазид и резерпин, развивается состояние возбуждения, удается отметить совпадение во времени между развитием возбуждения и максимальной концентрацией моноаминов в головном мозгу. Поэтому извращение эффекта резерпина объясняют следующим образом: резерпин вызывает высвобождение моноаминов, находящихся в связанном состоянии, и препятствует связыванию вновь образующихся моноаминов, а ингибиторы МАО препятствуют разрушению моноаминов. В результате резко увеличивается содержание, прежде всего, свободных моноаминов, что и ведет к состоянию возбуждения. Такие же состояния удавалось вызвать у животных с помощью введения больших доз серогонина или его предшественника — 5-ГТФ. Возбуждение развивается и у животных, не получавших резерпина, когда им вводят серотонин или 5-ГТФ (а также «орадреналин или его предшественники) на фоне ингиби-

торов моноаминоксидазы. В этих случаях у части животных развивается не состояние гиперактивности, а успокоение или даже сон, но и эти наблюдения не противоречат предположению о роли изменений содержания моноаминов, так как ееро-тонин, как упоминалось выше, в небольших концентрациях оказывает седативное действие. Таким же образом можно по-пятть и способность ипрониазида и других ингибиторов МАО потенцировать сон, вызываемый барбитуратами или хлоралгидратом. Возможно, однако, что .потенцирование действия снотворных средств связано и с тем, что илрониазид блокирует разрушающие их ферменты и тем самым пролонгирует действие снотворных. Как в эксперименте, так и в клинике можно нередко отметить 2 фазы действия ипрониазида — седативное действие, которое затем сменяется повышением активности и возбуждением. При этом возбуждение по наблюдениям Шора, Броуди и сотр. возникает тогда, когда содержание в головном мозгу моноаминов увеличивается в 2 раза по сравнению с их исходным уровнем. Эта двухфазность действия ингибиторов МАО также может быть объяснена с точки зрения гипотезы о их влиянии на обмен моноаминов — незначительное повышение содержания моноаминов (в первую очередь, серотонина) вызывает седативное действие и лишь «по мере дальнейшего их накопления» появляется стимулирующий эффект. Более трудным является вопрос о том, накопление какого из моноаминов — серотонина или норадреналина является основным фактором, ведущим к развитию возбуждения. Этот вопрос, как и вопрос о том, является ли падение содержания серотонина или норадреналина причиной седативного действия резерпина, не может считаться окончательно разрешенным. Однако, если большинство экспериментов свидетельствует в пользу связи между седативным эффектом и снижением содержания серотонина, то в отношении возбуждения — наоборот, есть -больше оснований связывать его с накоплением катехо-ламинов. Адренолитическое средство фентоламин купирует возбуждение, вызванное сочетанием ингибиторов МАО и резерпина, такой же эффект оказывает хлорпромазин, в основе успокаивающего действия которого, по мнению большинства исследователей, также лежит его антагонизм к катехоламинам. Напротив, антагонист серотонина, препарат UML-491 в этих случаях неэффективен. Весьма показательную серию экспериментов на мышах и кроликах провела группа Броуди. Они вызывали у животных состояние возбуждения, вводя им на фоне действия ингибитора МАО а-метилметатирозин, высвобождающий связанный норадреналин, но почти не влияющий на обмен серотонина. В этих условиях происходило, следовательно, «накопление только свободного норадреналина. При введении

резерпина после ингибиторов МАО возбуждение было выражено значительно слабее, чем после комбинации ингибиторов МАО с α-метилметатирозином. Дополнительное высвобождение серотонина, таким образом, уменьшало возбуждение, обусловленное норадреналином. Если путем предварительного введения α-метилметатирозина снижали содержание в ЦНС норадреналина, то последующее введение комбинации ингибиторов МАО и резерпина, при которой возрастало только содержание свободного серотонина, не вызывало возбуждения и даже оказывало преходящее седативное действие. В ряде специальных стыгов было показано, что сам α-метилметатирозин не оказывает стимулирующего влияния на ЦНС.

В некоторых экспериментах, однако, удавалось вызвать у животных состояние повышенной двигательной активности, вводя им серотонин или 5-ГТФ. При описании действия серотонина на животных мы упоминали, что большие дозы серотонина или 5-ГТФ сами — и без применения ингибиторов МАО могут вести к состояниям возбуждения. Поэтому нельзя полностью отвергнуть участие серотонина в механизме развития МАО.

В последние годы Леви высказала предположение, что как серотонин, так и норадреналин оказывают седативное действие, которое усиливается под влиянием ингибиторов МАО. Возбуждение же связано с накоплением в ЦНС предшественников моноаминов — 5-ГТФ и диоксифенилаланина вследствие блокированной действия карбоксилаз.

Наконец, было показано, что ингибиторы МАО увеличивают содержание в организме человека другого производного триптофана — триптамина, который оказывает стимулирующее действие на ЦНС.

Поэтому в настоящее время нельзя с определенностью сказать, какие именно изменения обмена в головном мозгу, вызываемые ингибиторами МАО, являются причиной их стимулирующего и антидепрессивного действия.

Наиболее полно изучено влияние ингибиторов МАО на обмен моноаминов, но этого еще недостаточно для того, чтобы утверждать, что эти изменения являются и наиболее важными.

Клиническое описание изменений, вызываемых ингибиторами МАО у психически здоровых и психически больных, приведено в главе 11-ой.

Лабораторные исследования, проведенные на людях и по необходимости ограничивавшиеся исследованиями мочи и — в меньшей степени — крови, не дали существенных данных, проливающих свет на механизм действия ингибиторов МАО. Клинически, как и в эксперименте, отмечено стимулирующее действие, иногда — извращение седативного эффекта резерпина и усиление терапевтического эффекта

резерпина с помощью ингибиторов МАО. Бюссов и его сотр. в ряде работ показали, что извращение седативного действия резерпина и других нейролептических средств может быть достигнуто назначением доридена (глутетимида; снотворное средство, обладающее также антихолинергическим действием) и ряда других препаратов, прежде всего антихолинергических — атропина, акиетона, орфенадрина и др. — и симпатомиметических средств, большинство которых не тормозит МАО и, по-видимому, не оказывает влияния на обмен серотонина. Не отмечено и постоянной зависимости между клиническим эффектом ингибиторов МАО и изменениями выделения с мочой 5-ОИУК, основного метаболита серотонина. Вместе с тем, исследования, проведенные на здоровых людях, показали, что характер реакции на введение адреналина и норадреналина — изменения пульса, артериального давления, содержания в плазме адреналина и норадреналина — после предварительного приема ипрониазида остается таким же, как и у людей, которым адреналин и норадреналин вводили без предварительной дачи ипрониазида.

I

Резник и сотр., Киршнер и сотр. показали, что как у здоровых людей, так и у психически больных выделение продуктов обмена адреналина (в частности, метаболит меченого адреналина) не изменяется под влиянием ипрониазида: блокирование окислительного дезаминирования ведет к компенсаторному усилению другого пути обмена катехоламинов — метилирования. В результате, в моче лиц, получивших ипрониазид, увеличивается удельный вес метилированных продуктов обмена катехоламинов, но инактивирование их происходит в обычных пределах и накопления катехоламинов в организме не происходит. Эти данные противоречат гипотезе о связи клинического эффекта ингибиторов МАО с накоплением свободных катехоламинов. Правда, в этих исследованиях речь идет об общем изменении обмена адреналина и норадреналина, тогда как эффект ингибиторов МАО может быть связан с избирательным торможением этого фермента в ЦНС (такое избирательное действие ряда ингибиторов МАО показано в эксперименте на животных). Между тем, метилтрансфераза — опять-таки по данным эксперимента — играет важную роль в расщеплении катехоламинов на периферии и мало влияет на их обмен в ЦНС. По данным Коста и сотр., блокирование метилтрансферазы не ведет к накоплению катехоламинов в головном мозгу, как это наблюдается при блокировании МАО.

Несмотря на то, что антидепрессивное действие ингибиторов МАО по мнению большинства исследователей связано с их способностью блокировать действие МАО, не все симптомы, наблюдающиеся в клинике, являются непосредственным след-

ствием этого эффекта. В частности, не доказана связь артериальной гипотензии и токсического действия ряда этих препаратов на печень с торможением МАО. Возможно, влияние ингибиторов МАО на другие органы и системы, которому до сих пор уделялось мало внимания (за исключением терапевтического эффекта при грудной жабе), имеет значение и в клинике вызываемых ими психических изменений. В частности, де Майо нашел, что фенелзин увеличивает активность щитовидной железы как у человека, так и у животных, а влияние желез внутренней секреции, в том числе, щитовидной железы, на психику человека достаточно хорошо известно.

Суммируя все приведенные данные, можно сказать, что, хотя механизм действия ингибиторов МАО не может считаться полностью выясненным, имеется достаточно оснований связывать его с торможением МАО, а эффект этого последнего — с повышением тонуса симпатических центров головного мозга, наиболее вероятно — с повышением содержания в головном мозгу норадреналина. Роль изменений обмена серотонина менее вероятна. Частные механизмы, обуславливающие развитие психических нарушений при применении ингибиторов МАО, сколько нам известно, не исследованы, существует лишь общее предположение, что и они связаны, прежде всего, с нарушением обмена моноаминов в головном мозгу.

Серотонин и ДЛК (диэтиламид лизергиновой кислоты)

Предположение о том, что нарушения обмена серотонина играют важную роль в механизме психотомиметического действия ДЛК, основаны почти исключительно на данных, полученных в эксперименте на животных. В опытах на изолированных органах — участке тонкого кишечника, матке крысы, ухе кролика — был обнаружен антагонизм ДЛК по отношению к серотонину. Однако дальнейшие эксперименты показали, что антагонизм, обнаруженный в опытах на изолированных органах, еще не доказывает наличия такого же антагонизма в целом организме. Вещества, устраняющие действие серотонина на ЦНС, не являются его антагонистами в опытах на периферических органах, а антагонисты серотонина в опытах на изолированных органах оказывают совершенно различное действие на поведение. Так, антагонистами серотонина, наряду с ДЛК, являются бром-ДЛК, обладающий слабым седативным действием, и хлорпромазин — мощное нейролептическое средство. Антагонизм серотонина и ДЛК был обнаружен и в опытах на животных *in vivo*. Серотонин предотвращает действие ДЛК на хроматофоры рыб, ДЛК блокирует нарушения дыхания и судороги, вызываемые у морских свинок серотонином,

отмечено антагонистическое влияние серотонина и ДЛК на прессорные реакции у крыс, на сосуды почек, мускулатуру бронхов, полисинаптические рефлексy кошек.

Наибольший интерес представляют наблюдения, свидетельствующие об антагонистическом действии серотонина и ДЛК на уровне ЦНС. К таким экспериментам относятся смена картины депрессии на ЭЭГ после введения серотонина ее активированием при введении ДЛК, устранение под влиянием ДЛК тормозящего действия серотонина на условный рефлекс бегства у крыс и мышей и вызываемого серотином потенцирования гексобарбиталового наркоза у крыс и мышей, устранение каталектического действия серотонина на тобак и кошек. ДЛК тормозил способность митохондрий головного мозга крысы связывать серотонин. При обратном порядке введения серотонин подавлял вызванную ДЛК реакцию пробуждения у мышей, уменьшал действие ДЛК на моторные навыки и спонтанную двигательную активность собак.

Вулли сообщает, что в опытах на крысах только интраце-ребральное введение серотонина предотвращало влияние ДЛК на поведение животных, тогда как подкожное или вну-трибрюшинное его введение эффекта не оказывало, что подтверждает малую проницаемость гемато-энцефалического барьера для серотонина. В морфологических исследованиях показано, что патогистологические изменения в двигательных ядрах черепно-мозговых нервов и в ретикулярной формации ствола головного мозга, возникающие при продолжительной даче серотонина, выражены значительно слабее, если животным (мышам) дают серотонин в сочетании с ДЛК. Серотонин и ДЛК оказывают одинаковое влияние на нейросекреторную систему гипоталамуса крыс, но при их комбинированном применении эффект не наступает.

Однако антагонизм ДЛК и серотонина обнаруживается не во всех случаях или носит частичный характер. Так, ДЛК не изменяет потенцирующего действия серотонина на сэн, вызванный мепробаматом (мепропаном), по данным Маррацци и Харта серотонин и ДЛК оказывают одинаковое действие на синапсы, оба вещества усиливают сокращение сердца моллюска. В опытах Шошара и Мазуэ на крысах после введения ДЛК сохранялось действие серотонина на периферическую хронак-сию, а после введения серотонина сохраняется действие ДЛК на корковую хронаксию. В гомогенатах головного мозга крыс ДЛК снижает тормозящее действие серотонина на холинэстеразу головного мозга, но не влияет на потенцирующее действие серотонина (серотонин в зависимости от срока инкубации либо тормозит, либо потенцирует действие холинэстеразы). В части опытов ДЛК оказывался то синергнетом, то антагонис-

том серотонина. Это различие иногда зависело от дозы ДЛК, иногда же отмечался 2-фазный эффект — антагонизм ДЛК к серотонину сменялся синергизмом. Такие опыты были проведены как на изолированных органах, так и на животных.

Так, например, ритмические сокращения олигодендроглии, наблюдавшиеся Вулли и Шоу (см. выше) состоят из 2-х фаз. В первой фазе наблюдается увеличение и вакуолизация клеток, во второй — их сокращение. По отношению к 1-й фазе серотонин и ДЛК являются антагонистами, по отношению ко второй фазе — синергистами.

На основании этих данных было высказано предположение, что ДЛК вызывает нарушения поведения животных и психические нарушения у человека не благодаря антагонизму к серотонину, а вследствие потенцирования его действия. В подтверждение этого нередко ссылаются на сходство между нарушениями поведения и вегетативной симптоматикой, вызываемыми у ряда экспериментальных животных ДЛК и большими дозами 5-ГТФ. Эвартс нашел, что у макаков ДЛК и близкий по строению к серотонину буфотенин вызывают одинаковые как по картине, так и по длительности изменения поведения.

Результаты немногочисленных исследований, проведенных у людей, также дали неоднородные результаты. Усиление и большая продолжительность изменений ЭЭГ, вызываемых серотонином у психически больных, особенно у больных шизофренией, после приема ДЛК (Полони), значительное уменьшение выделения с мочой после «приема ДЛК основного метаболита серотонина 5-ОИУК, обнаруженное как у здоровых людей, так и у психически больных Роднайттом и Мак-Илвейном, как будто свидетельствуют о синергизме серотонина и ДЛК.

Как серотонин, так и ДЛК в малых дозах потенцируют, а в больших тормозят псевдохолинэстеразу в сыворотке крови человека, что также говорит о сходстве их действия, хотя нет данных, подтверждающих связь между влиянием на холинэстеразу и психотомиметическим эффектом ДЛК. Вместе с тем, описано ослабление эффекта ДЛК при предварительной даче 5-ГТФ (наблюдения Бренджелмена и сотр.), а в некоторых наблюдениях реакция на ДЛК не изменялась ни при комбинации ДЛК с 5-ГТФ (хотя в этих случаях выделение 5-ОИУК с мочой возрастает), ни «после приема ДЛК испытуемыми, предварительно получившими резерпин и ишрония-вид (т. е. на фоне увеличенного содержания серотонина и катехоламинов в головном мозгу).

• По данным Масуда у здоровых людей выделение с мочой 5-ОИУК после приема ДЛК не изменяется. Противоречивые

результаты дали и «попытки изменить реакцию на ДЛК с -помощью антагониста серотонина BAS (бензил-аналог серото* нина). Клее, Бертино и Каллауэй нашли, что BAS не влияет на эффект ДЛК, а Бенасси отметил ослабление реакции на ДЛК у больных, предварительно получивших BAS. У больных карциноидом тонкого кишечника с высоким содержанием в крови серотонина характер и интенсивность реакции на ДЛК остаются такими же, как у здоровых испытуемых. Это, впрочем, может быть обусловлено тем, что серотонин почти не проникает через гемато-энцефалический барьер. Как на основной аргумент, свидетельствующий против (предположения о связи между психотомиметическим действием ДЛК и его влиянием на обмен серотонина, обычно ссылаются на опыты с бром-ДЛК или лре/паратом BOL-148. Этот препарат в опытах на изолированных органах, а также в некоторых экспериментах *in vivo* (.по отношению -к .прессорному эффекту серотонина у крыс, его действию на сосуды почек и мускулатуру бронхов у кошек) оказался более сильным антагонистом серотонина по сравнению с ДЛК. На людях с илео-стомией бром-ДЛК тормозил спазм кишки, вызываемый серо-тонином. Вместе с тем бром-ДЛК не является психотомиметическим средством и даже — напротив — оказывает седа-тивное действие, что доказывает, что он достигает ЦНС и исключает возражение, что препарат оказывает только /периферическое действие. Наличие центрального эффекта бром-ДЛК было .продемонстрировано и в опытах на животных: бром-ДЛК уменьшал потребление кислорода в гомогенатах головного мозга морских свинок, тормозил синаптическую передачу транскаллозальных импульсов, правда в значительно больших дозах и менее постоянно, чем ДЛК (опыты на кошках), усиливал потенцирующее действие серотонина на вызываемый барбитуратами сон в опытах на крысах. По -поводу этого возражения «ужно заметить следующее Во-первых, бром-ДЛК является йолее сильным антагонистом серотонина (чем ДЛК) лишь в опытах на изолированных органах или по отношению к «периферическому действию серотонина. Антагонизм к серотонину, обнаруживаемый бром-ДЛК, «а уровне ЦНС не продемонстрирован, В приведенных экспериментах бром-ДЛК усиливал действие серотонина (что наблюдалось и в ряде опытов с ДЛК) и его большее, по сравнению с ДЛК, влияние на обмен серотонина в ЦНС не показано. Во-вторых, хотя бром-ДЛК не вызывает столь резких и постоянных изменений психики, как ДЛК, и действует в значительно больших дозах, он может оказывать не только седа-тивное действие, но и вызывать (психические нарушения, обнаруживающие известное сходство с реакцией на прием ДЛК.

Так, по наблюдениям Бертино, Клини и Вайнтрауба прием 32—64 $\mu\text{г}/\text{кг}$ бром-ДЛК вызывал только у 3 из 10 здоровых добровольцев чувство беспокойства и внутренней напряженности, а после приема 128—256 $\mu\text{г}/\text{кг}$ у 6 из 10 человек появлялось повышенное настроение, беспечность, иногда — тревога, необычно яркая окраска окружающих предметов, нарушение внимания, которые сохранялись 1—3 часа. По данным Сал-моираги и Пейджа, психические нарушения могут возникать и при приеме значительно меньших доз бром-ДЛК — 5—7 $\mu\text{г}/\text{кг}$ и усиливаются, если вместе с бром-ДЛК вводят серотонин в дозах, которые сами по себе не влияют на поведение. Значительные дозы бром-ДЛК (1 мг и более) могут усиливать реакцию на ДЛК. Вопрос о развитии перекрестного привыкания не вполне решен, отмечено как появление устойчивости к ДЛК »после предварительного приема бром-ДЛК, так и отсутствие такого эффекта. По-видимому, эти разногласия зависят от разницы в дозах как бром-ДЛК, так и даваемых затем доз ДЛК. Наконец, известен случай психоза, весьма сходного с психозом, вызываемым ДЛК, который развился у здорового мужчины »после приема 0,5 мг бром-ДЛК. Во время психоза наблюдались смена эйфории и страха, яркость окраски окружающих предметов, зрительные иллюзии, гиперемия, изменения схемы тела, затрудненное выполнение психологических тестов при сохранной ориентировке в окружающем. Психоз длился около 7 часов с последующей астенией в течение 3 дней (наблюдение Ричардса и сотр.; единственный случай, который мы нашли в литературе). Таким образом, нельзя говорить об отсутствии психотомиметического действия бром-ДЛК. Безусловно, дозы бром-ДЛК, при которых появляются психические нарушения, значительно выше, чем дозы ДЛК (напомним, что психические изменения вызывает уже прием 1—2 $\mu\text{г}/\text{кг}$ ДЛК — а иногда и меньше). Однако большинство психотомиметиков оказывает действие в дозах, значительно превышающих дозы ДЛК. Достаточно сказать, что обычная доза мескалина, ведущая к отчетливым изменениям психики, примерно в 5000 раз больше соответствующей дозы ДЛК. По этим основаниям (психотомиметический эффект больших доз бром-ДЛК и отсутствие доказательств более сильного его влияния на обмен серотонина на уровне ЦНС по сравнению с ДЛК) мы полагаем, что опыты с бром-ДЛК не могут опровергнуть роли нарушений обмена серотонина в генезе психических нарушений, вызываемых ДЛК. Разумеется, имеющиеся в настоящее время данные недостаточны для того, чтобы утверждать, что нарушения обмена серотонина являются причиной или одним из основных меха-

низмов психотомиметического действия ДЛК. Большинство доказательств, полученное в эксперименте на животных, не может быть безоговорочно перенесено на человека и, кроме того, носит косвенный характер. Результаты экспериментов не вполне однородны, хотя больше данных, свидетельствующих в пользу антагонистического действия ДЛК и серотонина на поведение. Этот антагонизм может быть и не специфичным и сводиться к противоположному характеру действия на ЦНС седативных средств, к которым, по-видимому, относится серотонин, и средств возбуждающих, к которым относится ДЛК. Однако роль взаимодействия ДЛК и серотонина остается вероятным предположением, нуждающимся в дальнейшей проверке.

Сведения о взаимодействии серотонина с другими психото-миметическими и лекарственными средствами -немногочисленны.

Мескали«н в опытах на изолированных органах и *in vivo* (в эксперименте на животных) усиливает эффект серотонина, в частности, потенцирование под влиянием серотонина сна, вызванного барбитуратами. Аимизил (бенактизин) является антагонистом серотонина в опытах на изолированных органах, но увеличивает содержание серотонина в гипоталамусе и та-ламусе экспериментальных животных. На вероятность связи психотомиметического действия бенактизина с нарушениями обмена серотонина указывает наблюдавшееся у испытуемых резкое падение выделения 5-ОИУК на высоте психических нарушений. Данные о влиянии тофранила на обмен серотонина недостаточны; На изолированных органах тофранил является антагонистом серотонина. В опытах на крысах отмечено увеличение содержания серотонина в головном мозгу, при этом по данным Джайермена тофранил увеличивает преимущественно количество связанного серотонина и меньше влияет на содержание свободного серотонина, общее же соотношение связанного и свободного серотонина не меняется. По данным Коста и сотр. тофранил препятствует снижению содержания серотонина, вызываемому резерпином. Эти наблюдения не подтверждаются другими исследователями, которые нашли, что содержание серотонина в головном мозгу снижается при сочетании тофранилз с резерпином в такой же степени, как и после введения одного резерпина. Однако по Джайермену отношение связанного серотонина к свободному остается таким же, как и после введения одного тофранила (резерпин, наряду со снижением общего содержания серотонина, снижает и отношение связанного серотонина к свободному). Данные о центральном антагонизме тофранила и серотонина получены только у животных и недостаточно убедительны, в частности, про-

тиворечивы данные об антагонизме тофранила и резерпина на уровне **ЦНС**. У больных, лечившихся тофранилом, отмечено падение содержания серотонина в крови, но этот периферический эффект не может быть использован для объяснения взаимодействия серотонина и тофранила на уровне **ЦНС**. Данные о влиянии тофранила на **МАО** также противоречивы. Во всяком случае, имеющиеся в настоящее время данные не позволяют говорить о принципиальном отличии механизма действия тофранила от ингибиторов **МАО**.

В заключение кратко остановимся на вопросе о роли серотонина при психических заболеваниях.

Еще в 1954 году Вулли и Шоу высказали предположение, что шизофрения может быть вызвана либо -недостатком, либо избытком серотонина. Вполне понятно, что возможность выявления нарушений обмена, лежащих в основе шизофрении, изучение патогенеза которой на протяжении десятилетий не дало ощутимых результатов, привлекла внимание многих психиатров. Большинство исследований обмена серотонина базировалось на определении выделения с мочой **5-ОИУК**.

Оценка результатов подобных исследований несколько затрудняется тем обстоятельством, что нормальные цифры содержания **5-ОИУК** в моче колеблются в довольно широких пределах. Все же почти все исследователи приходят к выводу, что нет существенной разницы в выделении с мочой **5-ОИУК** у больных шизофренией по сравнению с больными другими нервными и психическими заболеваниями, а также психически и соматически здоровыми людьми, в том числе после нагрузки серотином или его предшественником — **5-ГТФ**. Не отмечено и существенной разницы в содержании серотонина в крови у здоровых людей и больных шизофренией. Правда, авторы некоторых из этих исследований столкнулись с тем же явлением, с каким сталкивались почти все исследователи, изучавшие ту или иную форму нарушений обмена при шизофрении: диапазон выделения **5-ОИУК** и содержания серотонина в крови был у больных шизофренией больше, чем у здоровых; у части больных шизофренией цифры были выше, у части ниже, и наконец, у части больных — такими же, как в контрольных группах. Лечение и его эффект мало влияли на выделение **5-ОИУК** с мочой. Результат этих исследований не является неожиданностью. Принцип диагностики шизофрении и ограничения ее от других заболеваний, а, следовательно, и состав больных, у которых производились эти исследования, в слишком большой мере зависят от точек зрения авторов, как известно, весьма существенно отличающихся друг от друга. Если к этому добавить, что формы проявления и стадии болезни могут быть весьма разнообразными, трудно ожидать получения однород-

399

ных результатов. Все же Дж. Бускаино и Стефанаки, наиболее тщательно исследовавшим выделение 5-ОИУК при различных заболеваниях, с помощью хроматографии на бумаге удалось подметить некоторые особенности обмена серотонина при шизофрении. По их данным оказалось, что средние цифры содержания 5-ОИУК в суточной моче у больных шизофренией несколько выше, чем у здоровых, больных другими психическими, а также неврологическими заболеваниями. Если же выделить группы больных шизофренией в зависимости от формы и давности заболевания, различие становится еще более отчетливым. ТаиК, у здоровых испытуемых суточная моча содержит в среднем 5,15 мг 5-ОИУК, максимально 9,2 мг. У больных шизофренией средняя цифра — 6,1 мг, но максимальная — 26 мг. При этом у недавно заболевших шизофреников средние цифры значительно выше, чем у здоровых — 8,3 мг, а у больных с большой давностью заболевания несколько ниже — 4,2 мг. Наиболее высокие средние цифры — 10,01 мг обнаружены у больных кататонической формой шизофрении. Большая часть исследований выделения 5-ОИУК с мочой у здоровых и психически больных, проводилась однократно и без сопоставления с динамикой психического состояния больного. Значительно больший интерес представляют динамические исследования. Брюн и Химвич обнаружили у небольшой группы больных шизофренией совпадение ухудшения психического состояния с увеличением выделения 5-ОИУК, и успокоения — с падением выделения 5-ОИУК (хотя у 2 больных падение содержания 5-ОИУК не сопровождалось успокоением). Брюн и Пшайдт отметили наряду с усиленным выведением 5-ОИУК увеличение — при ухудшении состояния — содержания в моче триптамина и 3-индолуксусной кислоты. Интересно отметить, что эти изменения метаболизма индолов предшествовали изменению психического состояния больных и не зависели от того, сопровождалось ли ухудшение усилением двигательного возбуждения. Лунгберг пользовался повторными определениями выделения 5-ОИУК с мочой, сопоставляя их динамикой психического состояния больных, и варьировал лечение в зависимости от результатов этих исследований. Он получил при этом значительно лучшие результаты, чем при назначении лечения только на основании особенностей клинической симптоматики. Сходные данные приведены в работе Геллера. Точно так же динамическое исследование содержания серотонина в крови позволило Юсу и сотр. установить известную корреляцию между обменом серотонина и изменениями психического состояния больных. Они отметили, что острое психотическое состояние сопровождалось быстрым падением содержания в крови серотонина, которое по мере улучшения состояния больных постепенно повы-

400

талось, но оставалась низким у тех больных, состояние которых не улучшилось.

Все эти данные нуждаются в дальнейшей проверке, но они показывают, что нарушения обмена серотонина могут играть роль при психических заболеваниях.

Нарушения обмена серотонина отмечены при фенилпиро-в ноградной олигофрении (уменьшение выделения 5-ОИУК), при циркулярной депрессии (повышение содержания серотонина в крови), но все эти данные немногочисленны и с трудом поддаются систематизации, так как усилия большинства исследователей были сосредоточены на изучении шизофрении. Лечебное применение серотонина при шизофрении изучалось в отдельных работах. Обычно оно сочеталось с другими методами лечения, что не позволяет сделать определенных выводов, хотя в литературе можно найти указания на благоприятный эффект лечения шизофрении сочетанием серотонина и нейролептических средств или 5-ГТФ с ВАС. Впрочем, вряд ли можно найти лекарство, которое не было бы испробовано при шизофрении и не нашло бы сторонников, высказывавшихся за его применение.

При оценке данных об обмене серотонина следует иметь в виду, что серотонин содержится в различных органах и тканях и что количество его в ЦНС составляет весьма незначительную часть всего серотонина, тогда как выделение 5-ОИУК с мочой и содержание серотонина в крови отражают обмен серотонина в организме в целом. Напомним, что только 3—4% 5-ОИУК, обнаруживаемой в моче, образуется за счет метаболизма серотонина в головном мозгу (данные Эрспамера). Понятно поэтому, что даже значительное увеличение или уменьшение обмена серотонина в мозгу не может оказать существенного влияния на общее количество выделяющейся с мочой 5-ОИУК. Поэтому нормальные величины серотонина крови и 5-ОИУК в моче говорят только об отсутствии общих изменений метаболизма серотонина и не исключают возможности избирательного его нарушения в ЦНС.

Кроме того, 5-ОИУК является хотя и основным, но не единственным метаболитом серотонина. У здоровых людей около 40% а у больных шизофренией всего около 25% серотонина выводится с мочой в виде 5-ОИУК (Бускаино и Стефанаки). Следовательно, изменения выделения 5-ОИУК не отражают всех изменений обмена серотонина. С другой стороны изменения обмена серотонина могут происходить и при ряде соматических заболеваний, не сопровождающихся психическими нарушениями. Упомянем в качестве примера снижение содержания серотонина в крови у больных, подвергшихся резекции желудка, или при заболеваниях печени. На обмен серотонина и

выделение 5-ОИУК может влиять и характер пищи (некоторые фрукты и овощи (бананы, грецкие орехи, помидоры и др.) содержат большое количество серотонина).

Одним из существенных возражений против гипотезы о роли серотонина в происхождении психических нарушений являются наблюдения над больными, страдающими карциной-дом тонкого кишечника. Несмотря на то, что содержание серотонина в крови у этих больных во много раз выше, чем у здоровых людей, они не обнаруживают никаких психических нарушений, за исключением изменений психики, обычно наблюдаемых при тяжелых соматических заболеваниях. Это может быть связано с тем, что серотонин не проникает через гемато-энцефалический барьер, как это допускают многие исследователи. Повышенное содержание серотонина в крови в этом случае не должно влиять на обмен серотонина в головном мозге¹. Большое количество съеденных бананов тоже может резко увеличить содержание серотонина в организме, но психические нарушения при этом, как известно, не наступают. Наблюдения, в которых внутривенное введение серотонина изменяло психическое состояние больных, указывает на то, что в некоторых случаях он может проникать через гемато-энцефалический барьер, но эти наблюдения относятся к психически больным, у которых повышенная проницаемость барьера может быть обусловлена их заболеванием. Возможно также, что увеличение поступления серотонина в ЦНС само по себе не вызывает психических нарушений, если не нарушены ни его связывание тканью мозга, ни расщепление. Лабори, Куаро и сотр. выдвинули гипотезу, согласно которой функциональное состояние нервных клеток зависит не от общего количества свободного или связанного серотонина, а от их соотношения, которое в случае карциноида кишечника не должно меняться. При постепенном и постоянном увеличении содержания серотонина, головной мозг может приспосабливаться к новым условиям, обнаруживая пониженную чувствительность к избытку серотонина. Интересен в этой связи случай, описанный Саузреном, Уорнером и сотр. У наблюдавшейся и*ми больной, у которой в течение ряда лет отмечались большие судорожные припадки, приступообразные состояния возбуждения и обездвиженности с последующей амнезией, эмоциональная лабильность, атаксия и дизметрия, содержание серотонина в крови было очень высоким (4,0 $\mu\text{г/мл}$, т. е. в 10—20 раз выше нормы). Дача этой больной в течение 4 дней 1 мг в день резерпина вызвала резкое падение содержания серотонина в крови (до 0,03 $\mu\text{г/мл}$), увеличение содержания в моче 5-ОИУК, а затем «полное ее исчезновение. Одновременно у больной появились покраснение кожи, тремор, возбуждение, чувство, что она сходит с ума,

усиление атаксии. Все эти симптомы исчезли после отмены резерпина и восстановления прежнего уровня серотонина в крови. Таким образом, эта больная обнаруживала пониженную чувствительность к избытку серотонина и повышенную — к его потере.

Данные экспериментов на животных, как и исследования здоровых и психически больных людей, приведенные в этой главе, указывают на то, что серотонин, являющийся нормальным продуктом жизнедеятельности организма, играет роль и в деятельности ЦНС. На это указывает как избирательная локализация в ЦНС, так и ряд данных, свидетельствующих о центральном действии экзогенного серотонина (при введении его в ЦНС), и об изменении психического состояния человека и животных под влиянием лекарств, изменяющих содержание серотонина в ЦНС. Следует отметить, что даже изменения обмена какого-нибудь одного вещества и действие на это вещество одного лекарственного препарата значительно сложнее, чем это может быть определено в клинике или эксперименте. В качестве иллюстрации этого положения приводим схему Джайермена:



Лекарство может: 1) тормозить или активировать синтез вещества, в данном случае — серотонина, 2) тормозить действие инактиватора, 3) блокировать связь вещества с рецептором, 4) высвободить вещество из связанного неактивного состояния, 5) усиливать его связывание рецептором или превращение в неактивную форму или то и другое вместе и, наконец, одновременно действовать на несколько из перечисленных механизмов. Понятно поэтому, что оценка обмена по выделению конечных метаболитов, которой обычно приходится ограничиваться при изучении обмена серотонина у человека, не может дать полного представления о действительных изменениях его обмена.

Роль, которую играет серотонин в ЦНС, окончательно не установлена. Наиболее распространенной и получившей наибольшее признание, является гипотеза Броуди и его сотрудников, которые считают серотонин нейrogормоном — медиатором трофотропной (парасимпатической) системы в головном

мозгу, хотя далеко не все факты удается объяснить с помощью этой гипотезы. Предположение, что нарушение обмена серотонина может сопровождаться психическими нарушениями и что при психических заболеваниях происходит нарушение обмена серотонина, весьма правдоподобно. По-видимому, не случайно многие психотомиметические средства оказались производными триптамина, весьма близкими по строению к серотонину.

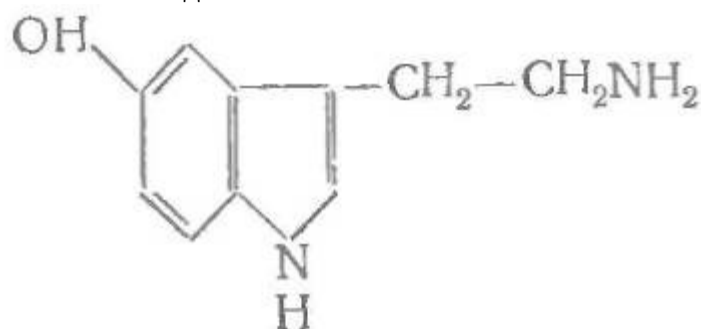
Возможность образования некоторых из этих веществ — буфотенина и диметилтриптамина (ДМТ) в животном организме недавно показана.

Возможно, что причиной психических нарушений является не просто недостаток или избыток серотонина, а образование патологических продуктов его обмена — близких или идентичных с уже известными психотомиметиками — буфотенином, ДМТ, ДЭТ, псилоцином (см. табл.).

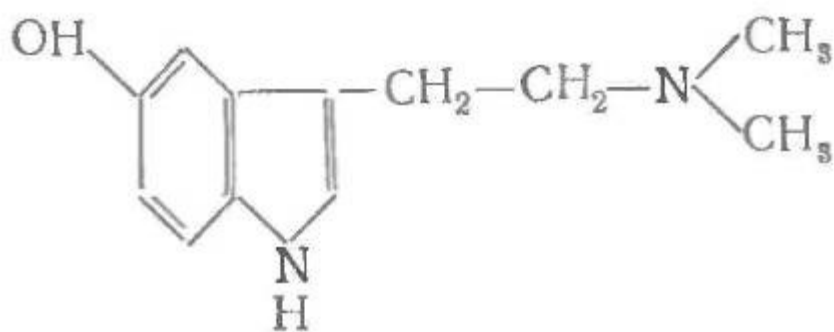
Вместе с тем, мы считаем необходимым подчеркнуть, что попытка объяснить патогенез того или иного психического заболевания как следствие нарушения обмена серотонина вряд ли может при нынешнем уровне наших знаний, привести к успешному результату. Тем более, это относится к шизофрении заболеванию с чрезвычайно пестрой, разнообразной симптоматикой, с разными типами течения и исхода относительно которого даже неизвестно, является ли оно вообще единым заболеванием или группой заболеваний.

Большая частота и неблагоприятное в целом течение шизофрении делают психологически вполне понятным стремление психиатров возможно

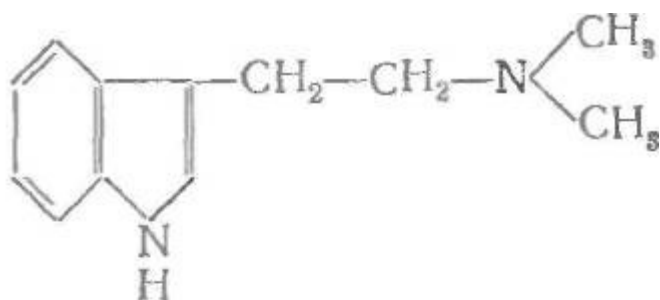
Серотонин и сходные с ним психотомиметические средства



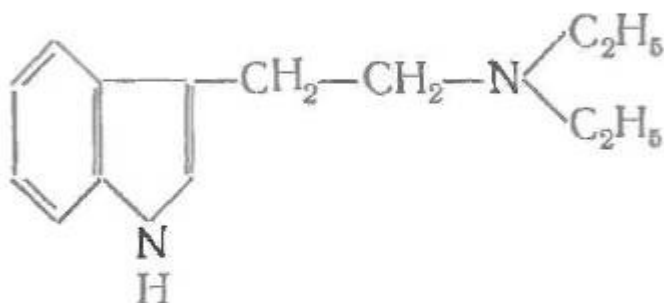
серотонин
(5-гидрокситриптамин)



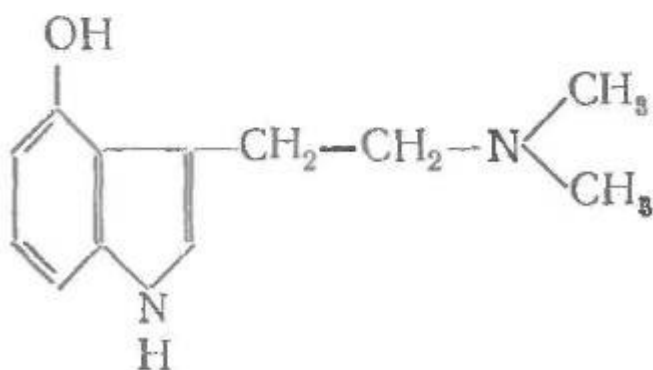
буфотенин
(5-гидроксидиметилтриптамин)



диметилтриптамин



диэтилтриптамин.



тсилоцин
(4-гидрокситриптамин)

скорее разрешить проблему шизофрении. Это приводит к возникновению большого числа самых разнообразных гипотез, к которым относится и гипотеза Вулли и Шоу о шизофрении как следствии нарушения обмена серотонина. Как и следовало ожидать, эта гипотеза, которая с самого начала была мало обоснованной, не подтвердилась при проверке. В самом деле, Вулли и Шоу исходили из того, что поскольку нарушения обмена серотонина могут вести к психическим нарушениям, а резерпин, применяющийся как средство лечения шизофрении (но вовсе не являющийся специфическим методом ее лечения!) влияет на обмен серотонина, следовательно, нарушение обмена серотонина и является причиной шизофрении. Вывод этот вовсе не вытекает из посылок. Но вред гипотезы Вулли и Шоу заключается не только в том, что она не дала ничего существенно нового для понимания патогенеза шизофрении, но и в этом, что неудачные попытки, предпринятые в этом направлении, вызвали обратную реакцию—стали появляться голоса, полностью отрицающие значение нарушений обмена се-

ротонина при психических заболеваниях, был даже создан термин «сказка о серотонине». Между тем вполне вероятно, что нарушения обмена серотонина ■ — а может быть и других производных триптофана — участвуют в генезе психических заболеваний и что некоторые СИхМптомы или синдромы связаны с этими нарушениями. Именно этот вопрос — вопрос о том, существуют ли определенные состояния или симптомы, при которых нарушен обмен серотонина, каков характер этих нарушений и можно ли их устранить, устраняя дефект обмена серотонина, и должен, по нашему мнению, явиться предметом изучения в настоящее время. Вряд ли будет найдено одно вещество, обмен которого обуславливает шизофрению или какое-либо другое психическое заболевание. Нарушения обмена при психозах, несомненно, более сложны, только при изучении взаимодействия целого ряда факторов может быть достигнуто понимание 'патогенеза психозов, но среди этих факторов, судя по имеющимся данным, определенное, может быть скромное, место будет принадлежать серотонину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Банщиков В. М. и Столяров Г. В. — Ж. невропат, психиатр., 1961, Т. 61, стр. 934.
2. Ландо Л. И., Захарьин Ю. Л., Крупеница Л. Б. (Ж. невропат, психиатр., 1962, т. 62, стр. 99
3. Машковский М. Д., Рощина Л. Ф. — Ж. невропат, психиатр., 1962 т. 62 стр. 1508.
4. Могилевский А. Я. — Усп. соврем. биол., 1960, вып. 3, стр. 322.
5. Пасхи на Т. С. — Вопр. мед. химии, 1960, т. 6, стр. 447.
6. Раушенбах М. О. Чернов Г. А. — Пробл. гематол., 1959, т. 4, стр. 3.
7. Скугаревский А. Ф. — Здравоохр. Белоруссии, 1962, № 6, стр. 45.
8. С т а р ы х Н. Т. Х БЭБиМ, 1962, т. 54, стр. 76.
9. Чернов Г. А. — Мед. радиология, 1960, т. 5 стр. 75.
10. Amin A., Crawford T., Gaddum J. — J. Physiol., 1954, v. 126, p. 596.
11. An g r i s a n i D. — Lav. neuropsichiat., 1961, v. 28, p. 488.
12. Antonelli A., Bertaccini G., Mantegazzini P. — J. Neurochem., 1961, v. 8, p. 157.
13. А г о г а R. B. — Life Sci., 1962, № 11, p. 571.
14. A s h c r o f t G. f S h a r m a n D. — Nature, 1960, v. 186, p. 1050.
15. B a c i o c c h i M., Grandmontagne O., Guillermin H., Rona-u x J. — Ann. mer. psychol., 1961, v. 1, p. 780.
16. Banerjee S., A g a r w a l P., — Proc. Soc. exp. Biol. Med. f 1958, v. 97, p. 657.
17. B a r t l e t A. — Brit. J. Pharmacol., 1960, v. 15, p. 140.
18. Baruk H., L a u n a y J. coll. — Ann. med. psychol., 1958, v > 1, p. 115.
19. B a r u k H., L a u n a y J., coll. — Ann. med. psychol., 1959, v. 117, p. 408.
20. B e i n H. — Pharmacol. Rev., 1956, v. 8, p. 435.
21. B e n a s s i P. — Riv. sperim. freniat., 1958, v. 82, p. 330.
22. Benassi C, B e n a s s i P., A l l e g r i G., B e l l a r i n P. — J. Neruochem., 1961, v. 7, p. 264.

- 23 Benassi P., Bertolotti P. — Riv. sperim. Freniat, 1960, v. 84, p. 351.
24. B e n d a Ph., M i r a v e t L. — C. r. Soc. biol., 1957, v. 151, p. 2064.
25. B e n d i l l E., R o w l e y D. — Science, 1956, v. 123, p. 24.
- 26! B e r g e r F., Campbell G., coll. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 66, p. 686.
27. B e r n a o l a V. — Rev. Psiquiat. Peru, 1960, v. 3, p. 65.
28. B e r t a c c i n i G. — J. neurochem., 1959, v. 4, p. 217.
29. Bertelli A, Gallie G., Genovese E. — Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1956, v. 32, p. 822.
- 30 B i a n c h i C — Nature, 1957, v. 179, p. 202.
31. Bleu l e r M. — Dtsch. med. Wschr., 1956, Bd. 81, S. 1078.
32. Bogdanski D. — J. Pharmac. exp. Therap., 1956, v. 117, p. 82.
33. Bogdanski D., Udenfriend S. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1956, v. 116, p. 7.
34. Bogdanski D., Weissbach H., Udenfriend S. — Fed. Proa, 1956, v. 15, p. 402.
35. Bogdanski D., Weissbach. H., Udenfriend S., — J. Pharmacol, exper. Therap., 1958, v. 122, p. 182.
36. Bonamini F., Garello L. — Sistema nerv., 1956, v. 8/3, p. 157.
37. Bonnycastle D., Paasonen M., Giarman N. — Nature, 1956, v. 178, p. 990.
38. Brengelmann J., Pare C, Sandler M. — J. Ment. Sci., 1959, v. 105, p. 770.
39. Brodie B. — Dis. Nerv. Syst., 1960, v. 21. Sect. 2, p. 107.
- III.. B r o d i e B., Finger K., O r l a n s F., coll. — J. Pharmacol. Exper. Therap., 1960, v. 129, p. 250.
41. B r o d i e B. — Life Sci., 1962, a 10, p. 551.
42. B r o d i e B., O l i n J., K u n t z m a n R., S h o r e P. — Science, 1957, v. 125, p. 1293.
43. B r o d i e B., P l e t s c h e r A., S h o r e P. — Science, 1955, v. 122, p. 968.
44. B r o d i e B., S h o r e P. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 66, p. 631.
45. B r o d i e B., S h o r e P., P l e t s c h e r A. — Science, 1956, v. 123, p. 992.
46. Brodie B., S u l s e r F., Costa E. — Rev. Canad. biol., 1961, v. 20, p. 279.
47. Brodie B., Tomich E., Kuntzman R., Shore P. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1957, v. 119, p. 461.
48. Bruckman N., Kitchener M., Saunders S., K i n e N. — Am. J. Psychiat., 1957, v. **114**, p. 262.
49. Brune G., Himwich H. — Science, 1961, v. 133, p. 190.
50. B r u n e G., Pscheidt G. — Fed. Proc, 1961, v. 20, p. 889.
51. B u l l i e P. — Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1957, v. 94, p. 553.
52. B u l l i e P., K o n c h e g u l L. — J. clin. exper. Psychoathol., 1957, v. 18, p. 287.
53. B u s c a i n o G. A. — Acta Neurol., 1957, v. 12, p. 592.
54. B u s c a i n o G. A. — Acta Neurol., 1961, v. 16, p. 93.
55. B u s c a i n o G. A., R a d i c h i M., Stefanachi L. — Acta Neurol., 1958, v. 1, p. 44.
56. Buscaino G. A., Stefanachi L. — Acta Neurol., 1957, v. 12, p. 378.
57. Buscaino G., Stefanachi L. — Acta, Neurol., 1957, v. 12, p. 156.
58. Buscaino G., Stefanachi L. — Acta, Neurol., 1957, v. 12, p. 1188
59. Buscaino G. A., Stefanachi L. — Arch. Neurol. Psychiat., 1958, v. 80, p. 78.
60. Buscaino G. A., Stefanachi L. — Confinia neurol., 1958, v. 18, p. **188**.

61. B u s s o w H., Fuhr J. — *Nervenarzt*, 1958, Bd. 29, S. 268.
62. C a h n J., Herold M., Georges G., P i e r r e R. — *Thef apie*, 1958, v. 13, p. 464.
63. C a m p i L., Camurati C. — *Nevrasse*, 1956, v. 6, p. 469.
64. Canal N., M a f f e i - F a c c i o l i A. — *J. neurochem.*, 1959, v. 5, p. 99.
65. Carlsson A., Lindqvist M., Magnusson T., — *Nature*, 1957, v. 180, p. 1200
66. Carlsson A., Shore P., B r o d i e B. — *J. Pharm. exper. Therap* 1957, v. 120, p. 334.
67. Chen G., Bohner B. — *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 1961, v. 131, p. 179.
68. C h e s s i n M., Kramer E., Scott Ch. — *J. Pharmacol, exper. Therap.*, 1957, v. 119, p. 453.
69. C o l e J., B e r t i n o G. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1956, v. 93, p. 100.
70. C o l l i e r G., M a r t i n A. — *Ann. med. psychol.*, 1959, v. 2, p. 491.
71. Consbruch U., Faust C. — *Psychiat. Neurol.*, 1960, Bd. 140, S. 76.
72. C o n s b r u c h U., F a u s t C. — *Wien. klin. Wschr.*, 1960, Bd. 72, S. 285.
73. Cook L., W e i d l e y E. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, v. 66, p. 740.
74. C o p p e n A. — *Lancet*, 1963, v. 1, p. 79.
75. C o s t a E. — *Psychiat. Res. Rep.*, 1956, v. 4, p. 11.
76. C o s t a E., A p r i s o n M. — *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1958, v. 126, p. 289.
77. C o s t a E., A p r i s o n M. — *Amer. J. Physiol.*, 1958, v. 192, p. 95.
78. Costa E., G e s s a G., K u n t z m a n R., B r o d i e B. — *P^c 1st internal Pharmacol. Meet.* v. 8 Oxford—London—New York—Paris, 1961, p. 47.
79. C o s t a E., M o r p u r g o C., R e v z i n A. — *Rec. Advanc. Biol. Psychiat.*, 1961, v. 3, p. 122.
80. C r e p a x P., I n f a n t e l l i n a F. — *Arch. Sci., biol.*, 1957, v. 41, p. 207.
81. C r o m e L., P a r e C. — *J. Ment. Sci.*, 1960, v. 106, p. 862.
82. Cuenca E., Costa E., Kuntzman R., Brodie B. — *Med. exptl.*, 1961, v. 5, p. 20.
83. Darling H., K r u s e W., Hess G., Holrmann M. — *Dis. Nerv. Syst.*, 1959, v. 20, p. 269.
84. D e g n w i t z R., F r t > w e i n R., coll. — *Klin. Wschr.*, 1962, Bd. 40, S. 285
85. D e l a y J., P i c h o t P., coll. — *Presse med.*, 1962, v. 70, p. 2147.
86. Delmas-Marsalet P. — *Rev. Neurol.*, 1960, v. 102, p. 185.
87. N o d a I J., T o r t r a s J. — *Med. Clin (Barcelona)*, 1957, v. 2, p. 36.
88. D e n y s A., Levy J., M i c h e - B e r E. — *C. r. Acad sci.*, 1962, v. 255, p. 2528.
89. D o g l i a n i P., C a m u r a t i C., M i l a n o G. — *Nevrasse*, 1958, v. 6, p. 340.
90. Dolce G., G a r e l l o L. — *Boll. soc. ital. biol. sperim.*, 1956, v. 32, p. 441.
91. Donaldson R., Z a i d m a n I., Gray S. — *Gastroenterology*, 1960 v. 38, p. 937.
92. Ehringer H., Hornykiewicz O., Lechner K. — *Arch, exper. Pathol. Pharmacol.*, 1960, Bd. 239, S. 507.
93. Ernst A., von Andel H., Charbon G. — *Psychopharmacologia*, 1961, v. 2, p. 425.
94. Erspamer — *Experienta*, 1956, v. 12, p. 63.
95. E r s p a m e r V. — *Arzneimittel—Forsch.*, 1958, Bd. 8, S. 571.
96. Erspamer V., Bertaccini G. — *Arch, internat. pharmacodyn*, 1962, v. 137, p. 6.
97. F a b i n g H. — *J. Ment. Sci.*, 1958, v. 104, p. 573.
98. F a s t i e r F., Speden R., Waal H. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1957, v. 12, p. 251.
99. Feldberg W., Sherwood S. — *J. Physiol.*, 1954, v. 123, p. 148.

100. Feldman S., Izak G., Nelken D. — Acta psychiat. neurol. Scand., 1957, v. 32, p. 37.
101. Feldstein A., Freeman H. coll., — Amer. J. Psychiat., 1959, v. 116, p. 219.
102. Feldstein A., Hoagland H., Freeman H. — Science, 1958, v. 128, p. 358.
103. Feldstein A., Hoagland H., Freeman H. — J. Nerv. Ment. Dis., 1959, v. 129, p. 62.
104. Feldstein A., Hoagland H., Freeman H. — Science, 1959, v. 130, p. 500.
105. Feldstein A., Hoagland H., Freeman H. — Arch. gen. Psychiat., 1961, v. 5, p. 246.
106. Ferro Milone F., Gomirato G. — Glorn. psichiatri. neuropatol, 1957, v. 85, p. 519.
107. Fischer R., Griffin F., Liss L. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, v. 96, p. 44.
108. Florn R. — Stud. Cercet. Fiziol., 1958, Bd. 3, S. 311.
109. Florn R., Sterescu-Volanschi M., Costin A. — Rev. sci. med R. P. R., 1960, v. 5, p. 149.
110. Fornaro P., Keller M. — Farmaco ed. sci., 1954, v. 9, p. 546.
111. Forrest A. — J. Ment. Sci., 1957, v. 103, p. 614.
112. Fragosa Mendes J., Lopes de Rosario J. — Encephale, 1959, v. 48, p. 501.
113. Freedmann D., Benton A. — N. Eng. J. Med., 1961, v. 264, p. 529.
114. Fresia P., Genovese E., Kato R., Valzelli L. — Boll. Soc. ital. biol. speriment., 1958, v. 34, p. 1397.
115. Friend D., Zile S., Hamlin J., Reuter F. — J. Clin. exper. Psychopathol, 1958, v. 19, Suppl 1, p. 61.
116. Gaddum J. — J. Physiol., 1953, v. 121, p. 15P.
117. Gaddum J., Giarman N. — Brit. J. Pharmacol., 1956, v. 11, p. 88.
118. Gaddum J., Hameed K. — Brit. J. Pharmacol., 1954, v. 9, p. 240.
119. Gaddum J., Hebb C., Silver A., Swan A. — Quart. J. exper. Physiol., 1953, v. 38, p. 255.
120. Gahen R., Nadaud J., Aubron S. — Therapie, 1961, v. 16, p. 322.
121. Gale E., Drewes P. — Nature, 1961, v. 189, p. 234.
122. Gale E., Drewes P., Barraclough C. — Proc. 1st. internat. Pharmacol. Meet. v. 8, Oxford—London—New York—Paris, 1961, p. 107.
123. Gallagher W., Schroepfel A., Pfeiffer C. — Arch. Gen. Psychiat., 1959, v. 1, p. 215.
124. Garattini S. — Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1959, v. 84, p. 269.
125. Garattini S., Kato R., Valzelli L. — Psychiat. Neurol, 1960, Bd. 140, p. 190.
126. Garattini S., Valzelli L. — Boll. Soc. ital. biol. speriment. 1955, v. 31, p. 1648.
127. Garattini S., Valzelli L. — Boll. Soc. ital. biol. speriment., 1956, v. 32, p. 288.
128. Garattini S., Valzelli L. — Boll. soc. ital. biol. speriment. 1956, v. 32, p. 292.
129. Garattini S., Valzelli L. — Science, 1958, v. 128, p. 1278.
130. Garelo L., Dolce G. — Sistema, nerv., 1956, v. 8, p. 61.
131. Garven J. — Brit. J. Pharmacol., 1956, v. 11, p. 66.
132. Geiger R. — Fed. Proc, 1958, v. 17, p. 52.
133. Geiler W. — Psychiat. Neurol, 1960, Bd. 140, S. 55.
134. Gennes L., de Fossey M. — Presse med., 1956, v. 64, p. 1066.
135. Gey K., Pletscher A. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1961, v. 133, p. 18.
136. Giarman N. — Fed. Proc, 1961, v. 20, p. 897.

137. G J e r t z H. — Dtsch. Med. J., 1961. Bd. 12, S. 303.
138. GlassonB. — Rev. med. Suisse romane, 1958, v. 78, p. 419.
139. G l o w P. — J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1959, v. 22. p. 11.
140. Gluckman M., Hart E., Marrazzi A. — Science, 1957, v. 126 p. 448.
141. Goldman D. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, v. 80, p. 687.
142. GomiratoG., Zanalda A. — Arch.-ski. med., 1958, v. 106, p. 323
143. Gordon P., HaddyF., LiptonM. — Science, 1958, v. 128, p. 531
144. Gran a E., Li 11 a L. — Farmaco. sci., 1957, v. 12, p. 1025.
145. Grandjean E., B a 11 i g K. — Helv. physiol. pharmacol. acta, 1957 Bd. 15, S. 366.
146. Granowitz E., Pletscher A. — Helvet. med. acta, 1957, v. 24 p. 21.
147. Green J., Paasonen M., Giarman J. — Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1957, v. 94, p. 428.
148. G r e i g M., Gibbons A. — Arch, internat. pharmacodyn., 1962, v. 136. p. 147.
149. Gursey D., Olson R. — Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1960, v. 104, p. 280.
150. GyermekL- Lancet, 1955, p. 11, p. 724.
151. Gyermek L., Gergely Y., Csak Z. — Acta pharm. Hung., 1957, v. 27, p. 66.
152. Gyermek L., Lazar I., Csok A. — Arch, internat. pharmacodyn., 1956, v. 107, p. 62.
153. Hart E., C o h n V., M a r a z z i A. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1958, v. 122, p. 30A.
154. H a v e r b a c k B., D u t c h e r T., coll. — N. Engl. J. Med., 1957, v. 256, p. 343.
155. Haverback B., Sjoerdsma A., Terry L. — N. Engl. J. Med., 1956, v. 255, p. 270.
156. Hehman K., VonderaheA., Peters J. — Neurology, 1961, v. 11, p. 1011.
157. HessS., ShoreP., BrodieB. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1956, v. 118, p. 84.
158. H i m w i c h H. — J. Nerv. Ment. Dis., 1955, v. 122, p. 413.
159. HimwichE.- Dis. Nerv. Syst., 1956, v. 17, p. 109.
160. H i m w i c h H. — Rec. Advan. biol. Psychiat., 1961, v. 3, p. 77.
161. HimwichE- Amer. J. Psychiat., 1959, v. 115, p. 756.
162. HoaglandH. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 66, p. 445.
163. HoaglandH. — J. Nerv. Ment. Dis., 1958, v. 126, p. 211.
164. H o 11 z P. — Dtsch. med. Wschr., 1958, v. 16, S. 681.
165. Holzbauer M., V o g t M. — J. Neurochem., 1956, v. 1, p. 8.
166. H s i a D., RowleyW., Huang I. — J. Ment. Defic. Res., 1961, v. 5, p. 4.
167. HurstL- Med. Proc. (S. Africa), 1961, v. 7, p. 417.
168. J o g u e s R., B e i n H., Meier R. — Helv. physiol. pharmac. Acta, 1956, v. 14, p. 269.
169. J a t z k e w i t z H. — Confinia neurol., 1958, Bd. 18, S. 96.
170. Jensen E., K o d a h l T., R e i t e r P. — Acta psych, neurol. Scand., 1959, v. 34, Suppl. 136, p. 383.
171. J i 11 e t R. — J. Ment. Sci., 1960, v. 106, p. 699.
172. Jus A., L a s k a w s k a D., Z i m n y S. — Ann. med. psychol., 1958, v. 116, p. 898.
173. Jus A., Laskowska D., Zimny S. — Neurol, Neurochir. Psychiat. pol., 1959, v. 9, p. 233.
174. Jus A., Laskowska D., Zimny S. — Psychiat. Neurol, med. Psychol., 1960, Jg. 12, p. 24 L

t

175. Jus A., Laskowska D., Zimny S. — Neurol. Neurochir. Psychiat. polska, 1961, v. 11, p. 353.
176. Kamijo K., Koelle C., Wagner H. — J. Pharmacol. exper. Therap., 1956, v. 117, p. 213.
177. Kaneko V., McCubbin J., Pagel. — Circulat. Res., 1960, v. 8, p. 1228.
178. Karkin N., Paasonen M. — Acta pharmacol. toxicol., 1959, v. 16, p. 20.
179. Karkin N., Paasonen M. — J. Neurochem., 1953, v. 3, p. 352.
180. Kety S. — Science, 1959, v. 129, p. 1528.
181. Kety S. — Science, 1959, v. 129, p. 1590.
182. Kety S. — Fed. Proa, 1961, v. 20, p. 894.
183. Kimball R., Friedman A., Vallejo E. — Neurology, 1960, v. 10, p. 107.
184. Kimura E., Young P., Richards R. — J. Allergy, 1960, v. 31, p. 237.
185. Kind H., Schneider H. — Dtsch. med. Wschr., 1957, Bd. 82, S. 1731.
186. Kirshner N., Goodall M. S., Rosen L. — J. Pharmacol. exper. Therap., 1959, v. 127, p. 1.
187. Kivalo E., Rinne U., Karinkanta H. — J. Neurochem., 1961, v. 8, p. 105.
188. Klaus D., Wenzel E. — Z. ges. exper. Med., 1958, Bd. 130, S. 467.
189. Klee G., Bertino J., Goodman A., Aronson H. — J. Ment. Sci., 1960, v. 106, p. 309.
190. Knoll J., Knoll B. — Arch. internat. pharmacodyn., 1961, v. 133, p. 310.
191. Kobinger W. — Acta pharmacol. et toxicol., 1958, v. 14, p. 138.
192. Kobinger W. — Arch. f. exper. Pathol., Pharmacol., 1958, Bd. 233, p. 559.
193. Koch P., Laurin C., Lefebvre P., Bourdon P. — Amer. J. Psychiat., 1961, v. 118, p. 457.
194. Kuntzman R., Mead J., Brodie B., Shore P. — J. Pharmacol. exper. Therap., 1958, v. 122, p. 41.
195. Kveder S., McIsaac W. — J. Biol. Chem., 1961, v. 236, p. 3214.
196. Laborit H., Coirault R., coll. — Ann. med. Psychol., 1958, v. 2, p. 60.
197. Lafon M., Boyer, coll. — Ann. Med. Psychol., 1956, v. 114, p. 463.
198. Lafon R., Duc N., coll. — Therapie, 1957, v. 12, p. 371.
199. Lauer J. — J. clin. exper. Psychopathol., 1958, v. 19, Suppl 1, p. 110.
200. Lauer J., Inskip W., Bernsohn J., Zeller A. — Arch. Neurol. Psychiat., 1958, v. 80, p. 122.
201. Leoni G., Patnelli A. — Neuropsychiatria, 1955, v. 21, p. 37.
202. Lerner A., Case J., Takahashi Y. — J. Biol. Chem., 1960, v. 235, p. 1992.
203. Lessin A., Parkes M. — J. Pharmacy a. Pharmacol., 1957, v. 9, p. 657.
204. Levy J., Michel — Ber. E. — Encephale, 1962, v. 51, p. 132.
205. Ljungberg E. — Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1961, Bd. 87, S. 351.
206. Mantegazzini P. — Boll. soc. ital. biol. sperim., 1956, v. 32, p. 839.
207. Mantegazzini P. — Arch. internat. pharmacodyn., 1957, v. 112, p. 199.
208. Mariani E., Rede G., Montanari R. — Riv. Neurol., 1960, y. 30, p. 195.
209. Marrazzi A. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 66, p. 496.
210. Marrazzi A. — Amer. J. Psychiat., 1960, v. 116, p. 911.
211. Marrazzi A. — Ann. N. Y. Acad. Set, 1962, v. 96, p. 211.

212. Marrazzi A., Hart E. — Science, 1955, v. 121, p. 365.
213. Marrazzi A., Hart E. — J. Nerv. Ment. Dis., 1955, v. 122, p. 453.
214. Marrazzi A., Hart E. — J. Nerv. Ment. Dis., 1956, v. 124, p. 388.
215. Marrazzi A., Hart E., Cohn V. — Progr. Neurol. Psychiat., 1956, Jr. 11, p. 565.
216. Marchall E., Stirling G., Tait A., Todrick A. — Brit. J. Pharmacol., 1960, v. 15, p. 35.
217. Martin G., Eriksen N., Benditt E. — Fed. Proc, 1958, v. 17 p. 447.
218. Masuda M., Slonecker S., Doprat J. — J. Nerv. Ment. Dis. 1960, v. 130, p. 125.
219. McCubbin J., Kaneko V., Page I. — Circulat. Res., 1960, v. 8, p. 849.
220. Mead J., Shore P., Weissbach H., Leeper L., Brodie B. J. Pharmacol, exper. Therap., 1958, v. 122, p. 51.
221. Milin R., Stern P., Hukovic S. — Experientia, 1958, v. 14, p. 415.
222. Monnier M., Tissot R. — Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 1958, v. 22, p. 218.
223. Monnier M., Tissot R. — Helv. physiol. Pharmacol, acta, 1958, v. 16, p. 255.
224. Moreno V. — Acta Neuropsychiat. Argent, 1961, v. 7, p. 216.
225. Nakazawa T. — Folia psychiatr. neurol. jap., 1960, Suppl. № 6, p. 12.
226. Olson R., Gurse y D., Vester J. — N. Engl. J. Med., 1960, v. 263 p. 1169.
227. Ozaydin S., Turker K., Koptagel G. — Neurol. Psychiat. 1961, v. 14, p. 967.
228. Paasonen K., Giarmann N. — Arch, intern, pharmacodyn., 1958, v. 114, p. 189.
229. Paasonen M., Vogt M. — J. Physiol., 1956, v. 131, p. 617.
230. Page I. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 66, p. 592.
231. Page I. — Science, 1957, v. 125, p. 721.
232. Page I. — Physiol. Rev., 1958, v. 38, p. 277.
233. Pare C., Sandler M., Stacey R. — Lancet, 1957, v. 1. p. 551.
234. Pare C., Sandler M., Stacey R. — Arch. Dis. Childr., 1959, v. 34, p. 422.
235. Pare C., Sandler M., Stacey R. — J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1960, v. 23, p. 341.
236. Peart W., Andrews T., Robertson J. — Lancet, 1961, p. I, p. 577,
237. Pecile A., Valsecchi A. — Boll. soc. ital. biol. sperim., 1959, v. 35, p. 726.
238. Pennes H. — Bull. N. Y. Acad. med., 1957, v. 33, p. 81.
239. Petrantoni S., Perris C, Bonetti U. — Cervello, 1959, v. 35, p. 97.
240. Pierre R., Cahn J. — C. r. Soc. biol., 1955. v. 49, p. 1406.
- 241. Platania S., Catanzaro A. — Acta Neurol., 1957, v. 12, p. 158.**
242. Pletscher A. — Schweiz. med. Wschr., 1957, S. 1532.
243. Pletscher A. — Science, 1957, v. 126, p. 507.
244. Pletscher A., Besendorf H., Bachtold H. — Confinia neurol., 1958, Bd. 18, S. 137.
245. Pletscher A., Gey K. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 165.
246. Pletscher A., Shore P. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1956, v. 116, p. 9.
247. Pletscher A., Shore P., Brodie B. — Science, 1955, v. 122, p. 374. •
248. Pletscher A., Shore P., Brodie B. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1956, v. 116, p. 46. 412

249. Pletscher A., Shore P., Brodie B. — J. Pharmacol, exper. the-rap., 1956, v. 116, p. 84.
250. P o l o n i A. — Cervello, 1955, v. 31, p. 355.
251. P o l o n i A. — Cervello, 1956, v. 32, p. 123.
252. P o l o n i A. — Cervello, 1956, v. 32, p. 243.
253. Pscheidt G., Issekutz B., Himwich H. — Quart. J. Stud. Ale, 1961, v. 22, p. 550.
254. Puca A., Lampitella P. — Acta Neurol., 1960, v. 15, p. 207.
255. Q u i v i D. — Le Sang, 1959, v. 30, p. 903.
256. Robins E., Lowe I., Havner N. — Clin. Res. Proc, 1956, v. 4, p. 149.
257. Rodnight R., Mc Ilwain H. — Brit. Med. J., 1956, p. I, p. 108.
258. Roos B., Werdinius B. — Life ScL, 1962, № 3, p. 105.
259. Rudy L., Costa E., R i n a l d i F., Himwich H. — J. Nerv. Ment. Dis., 1958, v. 126, p. 284.
260. Rysanek K., Vitek V. — Experientia, 1959, v. 15, p. 217.
261. Sacchi U., Brusa A., Soriani S. — Sistema Nerv., 1957, v. 9, p. 230.
262. Sacchi U., G a r e l l o L., Dolce G., Bon алп i n i F. — Boll. soc. ital. biol. sperm., 1955, v. 31, p. 663.
263. Sacchi U., Giannioti G. — Boll. Soc. ital. biol. sperim. 1956, v. 32, p. 175.
264. S a n o I. — Confinia neurol., 1958, v. 18, p. 196.
265. Sano I., Kakimoto Y., Okamoto T. — Nervenarzt, 1957, Jg. 28, S. 363.
266. Sano L., Kakimoto Y., coll. — Schweiz. Med. Wschr., 1957, Bd. 87, S. 214.
267. Santangelo F., Sinisi G. — Pisani, 1956, v. 70, p. 219.
268. Schain R., Freedman D. — J. Pediat., 1961, v. 58, p. 315.
269. Schanberg S., Giarman N. — Biochem. Pharmacol., 1962, v. 11, p. 187.
270. Schmid E., Kinzelmeier H., Seng I. — Experientia, 1959, v. 15, p. 230.
271. Schneider H. — Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr., 1958, Bd. 81, S. 344.
272. S c h n e i d e r J., S i g g E., — В кн. Pennes H. (edit) Psychopharmacology London, 1958, p. 75.
273. S c h o u M. — Zbl. Neur., 1957, Bd. 139, S. 153.
274. Selbach H. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 69.
275. Shaw E., Wooley W. — Science, 1956, v. 124, p. 121.
276. Shore P., Brodie B. — Proc. Exper. Biol. Med., 1957, v. 94, p. 433.
277. Shore P., Brodie B. — Science, 1958, v. 127, p. 704.
278. Shore P., Pletscher A., Brodie B. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1956, v. 116, p. 51.
279. Shore P., Pletscher A., coll. — Ann. N. Y. Acad. ScL, 1957, v. 66, p. 609.
280. Shore P., Pletscher A., coll. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1956, - v. 117, p. 232.
281. S h o r e P., S i l v e r S., B r o d i e B. — Experientia, 1955, v. 11, p. 272.
282. Shore P., Silver S., Brodie B. — Science, 1955, v. 122, p. 284.
283. S i c u t e r i F. — Med. exptl., 1960, v. 2, p. 36.
284. S i c u t e r i F. — Clin, terap., 1961, v. 21, p. 394.
285. S i c u t e r i F. — Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1962, v. 38, p. 381.
286. S i c u t e r i F., Testi A., Anselmi B. — Int. Arch. Allergy, 1961, v. 18, p. 54.
287. Sjoerdsma A., Kornetsky C., Evarts E. — Arch. Neurol. Psychiatr., 1956, v. 75, p. 488.

288. Sjoerdsma A., Oates J., Zaltzman P., Udenfriend S. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1959, v. 126, p. 217.
289. Sjoerdsma A., Weissbach H., Udenfriend S. — Amer J Med., 1956, v. 20, p. 520.
290. Snow P., Lennard-Jones J., Curzon G., Stacey R. — Lancet. 1955, p. 11, p. 1004.
291. Southren A., Warner R., Christoff N., Weiner H. — N. Engl. J. Med., 1959, v. 260, p. 1265.
292. Spector S., Kuntzman R., Shore P., Brodie B. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1960, v. 130, p. 256.
- 293 S p e c t o r S., П р о с к о п P., S h o r e P., B r o d i e B. — J. Pharmacol exper. Therap., 1958, v. 122, p. 71A.
294. S p i e s T., S t o n e R. — J. A. M. A., 1952, v. 150, p. 1599
295. S t u m p f W. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 63.
296. Tabachnick L., Rubin A. — Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1959. v. 101, p. 435.
297. Tedeschi D., Tedeschi R., Fellows E. — Arch, internat. phar-macodyn., 1961, v. 132, p. 172.
298. Tedeschi D., Tedeschi R., Fellows E. — Rev. canad. biol., 1961, v. 20, p. 209.
299. Teruya Nagata M. E. — Arch, neurol. psychiatr., 1959, v. 9, p. 118.
300. T h a l N. — Dis. Nerv. Syst., 1959, v. 20, Sect. I, p. 197.
301. Tissot R., Monnier M. — Helv. physiol. Pharmacol, acta, 1958, v. 16, p. 268.
302. T o d r i c k A., T a i t A., M a r s h a l l E. — J. Ment. Sci., 1960, v. 106 p. 884.
303. T o n i n i G. — Boll. soc. ital. Biol, sperim., 1955, v. 31, p. 766.
304. T o n i n i G. — Boll. soc. ital. Biol, sperim., 1958, v. 34, p. 793.
305. T r u i l l E. — J. Nerv. Ment. Dis., 1958, v. 126, p. 184.
306. Truitt E., Ebersberge E. — Science, 1962, v. 135, p. 106.
307. Twarog M., Page I. — Amer. J. Physiol., 1953, v. 175, p. 157.
308. Udenfriend S., Bogdanski D., Weissbach H. — Fed. Proc 1956, v. 15, p. 493.
309. Udenfriend S., Titus E., Weissbach H. — j. biol. Chem., 1955. v. 216, p. 499.
310. Udenfriner S., Titus E., Weissbach H., Peterson R. — J. Biol. Chem., 1956, v. 219, p. 335.
310. Udenfrind S., Weissbach H., Bogdanski D. — Ann. N. Y Acad. Sci., 1957, v. 66, p. 602.
312. Udenfriend S., Weissbach H., Bogdanski F. — J. BioL Chem., 1957, v. 224, p. 803.
313. Udenfriend S., Weissbach H., Sjoerdsma A. — Science, 1956, v. 123, p. 669.
314. Valcourt A. — Arch. Neurol. Psychiat., 1959, v. 81, p. 292.
315. Valdecasas F., Calvet F., Cuenca E., Salva J. — Arznei-mittel-Forsch., 1956, Bd. S. 594.
316. V a s s i l i a G., Costa E., coll. — Amer. J. Psychiat., 1961, v. 117, p. 1121.
317. Ventra D., Serra C. — Acta Neurol., 1956, p. 1112, p. 935.
318. Vincet D., Segonzac G. — Therapie, 1960, v. 15, p. 914.
319. V o e l k e A. — Confin. Neurol., 1958, v. 18, p. 144.
320. V o e l k e A. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 36.
321. W a d a J. — Science, 1961, v. 134, p. 1688.
322. Walaszek E., Abood L. — Proc. Socfl exper. Biol. Med., 1959, v. 101, p. 37.
323. Warner R., Kirschner P., Warner G. — J. A. M. A., 1961, v. 178, p. 1175. 414

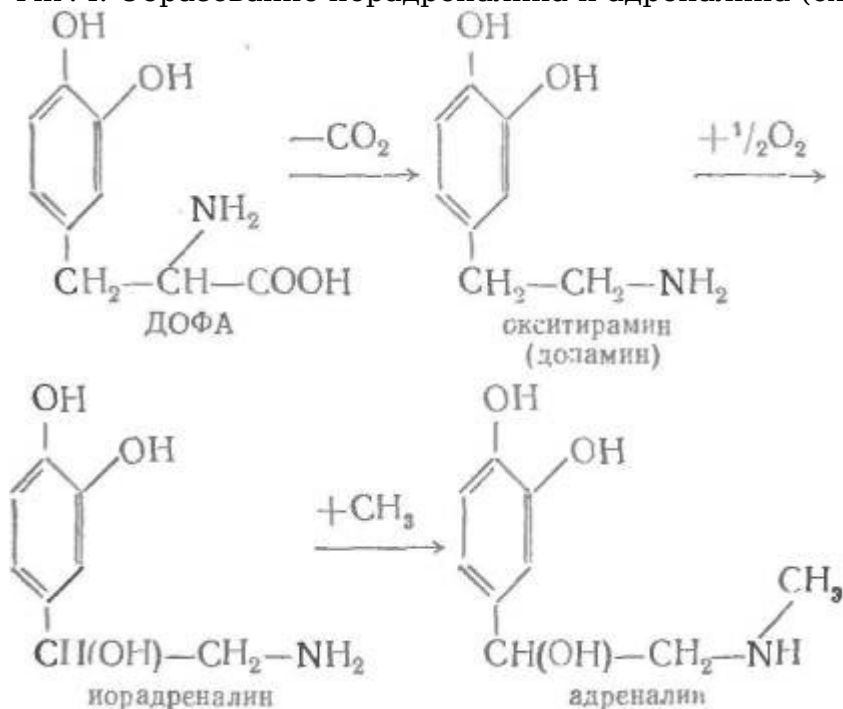
- 324 Weissbach H., Bogdanski D., coll. — J. Biol. Chem., 1957, v. 227, p. 61Л
 325. Weissbach K, Bogdanski D., Udenfriend S. — Arch. Biochem. Biophysics, 1958, v. 73, p. 492.
 326. Weissbach H., Lovenberg W., coll. — J. Pharmacol, **exper. The-rap.**, 1961, v. **131**, p. 26.
 327. Winters W.- Marquette Med. Rev., 1959, v. 24, p. 204.
 328. W o o l l e y D. — Rend. 1st. super, sanita. 1956. v. 19. Suppl. p, 23!
 329. W o o l l e y D. — Science, 1957, v. 125, p. 752.
 - 330.** W o l l e y D. — Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis., 1958, v. 36, p. 381.
 331. Wooley D. — В кн. Pennes H. (edit) Psychopharmacology London, 1958, S. 152.
 332. W o o l l e y D. — Dis. Nerv. Syst, 1960, v. 21, Section 11, p. 87.
 333. Woolley D., Shaw E. — Science, 1954, v. 119, p. 587.
 334. Woolley D., Shaw E. — Brit. Med. J., 1954, v. 2, p. 122.
 335. Woolley D., Shaw E. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 66, p. 649
 336. Yen C, Stanger R., Millman N. — Arch, internat. pharmacodyn., 1959, v. 123, p. 179.
 337. Z a i m i s E. — Progr. med., 1958, v. 86, p. 411. %
 338. Zanolwjak P., Rodman M. — J. Amer. Pharmacol. Assoc., Scilnt. Ed., 1959, v. 48, p. 165.
 339. Z e l l e r E. — J. ciin. exper. Psychopathol., 1958, v. 19, Suppl. I, p. 106.
 - 340.** Zeller E., Bernsohn J., Inskip W., Lauer J. — Naturwissen-schaften, 1957, v. 44, p. 427.
 341. Zettler G., Schlosser L. — Arch, exper. Path. u. Pharmak., **1954**. Bd. 222, S. 345.
 342. Zuanazzi G., Rognoni F. — Atti. Soc. Lombarda sci. **med. bid.**, 1959, v. 14, p. 305.
- ∅ *

ОБМЕН АДРЕНАЛИНА И ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Адреналин и его роль как медиатора симпатической нервной системы известны уже с начала нынешнего столетия. Вопросу о синтезе и расщеплении адреналина посвящено огромное количество работ. Изложение этих данных приведено в соответствующих руководствах и не является нашей задачей. Мы лишь кратко приведем те основные выводы, которые имеют значение для оценки гипотез, касающихся роли адреналина в возникновении психических заболеваний.

Адреналин и норадреналин синтезируются из более простых ароматических аминов и аминокислот, вероятно, из фенил-аланина. Непосредственными предшественниками адреналина являются диоксифенилаланин (ДОФА) и образующийся из него окситирамин (более известный под названием допамин) который, окисляясь, переходит в норадреналин и посредством метилирования — в адреналин (фиг. 1).

Фиг. 1. Образование иорадrenalина и адреналина (схема Эйлера).



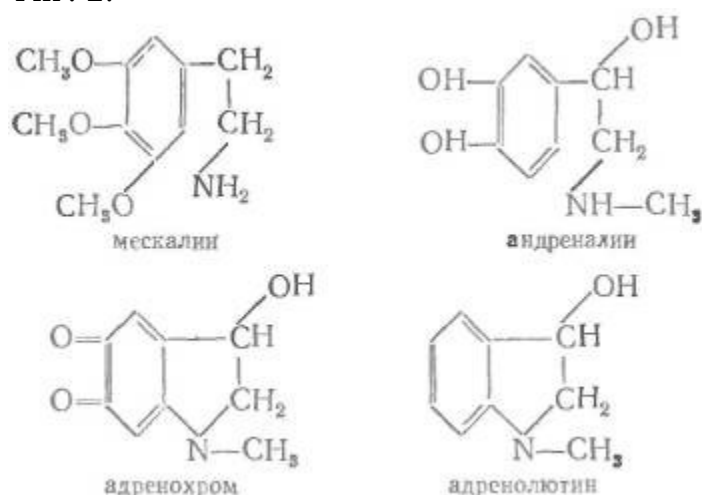
В головном мозгу норадреналин обнаружен в 1946 году фон-Эйлером и в 1950 году Гольцем. В экспериментах на животных было показано, что норадреналин в различных отделах головного мозга распределяется неравномерно. Наиболее высокая его концентрация обнаружена в гипоталамической области. Относительно высокие концентрации норадреналина обнаружены также в сером веществе вокруг Сильвиева водопровода, в ряде других структур среднего мозга, обонятельном мозге, несколько меньшие — в ретикулярной формации ствола головного мозга, на дне 4-го желудочка в медиальных ядрах таламуса. В остальных структурах головного мозга норадреналин обнаружен лишь в виде следов. Допамин обнаружен в покрывке и в хвостатом ядре, где он, по-видимому, играет физиологическую роль, в остальных участках мозга он, очевидно, быстро превращается в норадреналин и концентрация его незначительна. С возрастом у животных возрастает как абсолютная, так и относительная (в расчете на 1 г вещества) концентрация норадреналина в головном мозгу. Норадреналин считают основным медиатором симпатической нервной системы в головном мозгу, где его концентрация по разным данным в 3—10 раз превосходит концентрацию адреналина. Однако имеются указания, что адреналин действует на нервную систему в несколько раз сильнее, чем норадреналин (при равных дозах). В мозгу же найдены ферменты, участвующие в образовании ДОФА, как и 5-гидрокситриптофана (5-ГТФ), ¹но обнаружены декарбоксилазы, превращающие ДОФА в норадреналин (и 5-ГТФ в серотонин), как упоминалось в разделе, посвященном серотонину, ДОФА и ГТФ-декарбоксилазы идентичны. Очевидно, ДОФА и 5-ГТФ образуются вне мозга, а затем, проникая через гематоэнцефалический барьер, превращаются в серотонин и норадреналин, которые фиксируются тканями и фармакологически неактивны. Существование связанной и свободной формы не доказано, но весьма вероятно.

Согласно схеме, предложенной Коста и сотр., оба основных моноамина — серотонин и норадреналин — содержатся в нервной клетке в виде скоплений, резервного и мобильного, между которыми поддерживается постоянное равновесие. Эти скопления отделены липоидной мембраной от части клетки, в которой находится инактиватор моноаминов — МАО, а также рецепторы, воздействуя на которые они осуществляют свою основную функцию — повышение симпатического (норадреналин) или парасимпатического (серотонин) тонуса. Под влиянием нервного импульса моноамины проникают через мембрану, воздействуют на рецепторы и разрушаются МАО, проникновение через мембрану осуществляется также за счет про-

цесса диффузии, подчиняющейся физико-химическим законам. Согласно этой схеме активную роль играют только свободные моноамины. Различные гипотезы, посвященные роли норадреналина и адреналина при психических заболеваниях учитывают только их роль как медиаторов симпатической нервной системы, хотя катехоламины оказывают влияние на ряд обменных процессов, происходящих в организме, в частности на углеводный обмен нервной клетки.

Адреналин по своему строению напоминает индол с незамкнутым кольцом и по своему строению близок к психотомиметическому средству — мескалину. На фиг. 2 приведены формулы адреналина и мескалина и двух метаболитов адреналина — адренохрома и адренолютина. Этим двум метаболитам придается наибольшее значение в генезе психических нарушений.

Фиг. 2.



В организме адреналин быстро расщепляется. В отечественных руководствах выделено 3 основных пути обмена адреналина:

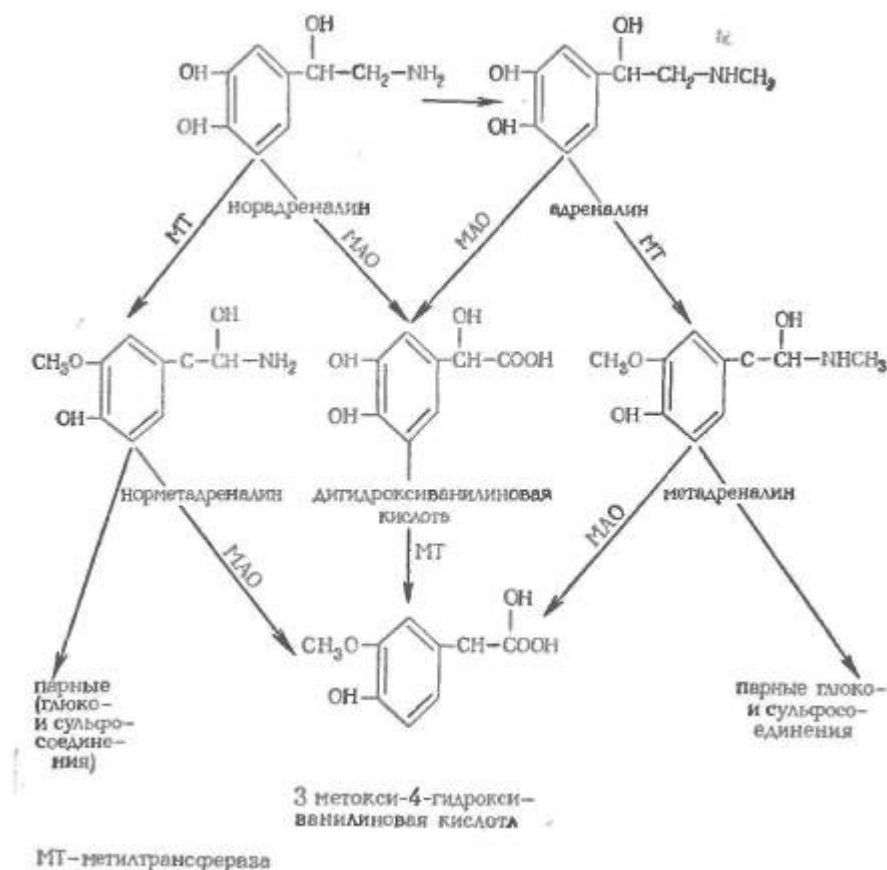
- 1) Окислительное дезаминирование -под влиянием моно-аминоксидазы с образованием 3, 4-диоксифенилэтиновой кислоты.
- 2) Образование ортохинона, превращающегося в адренохром и лейкоадренохром и, в конечном итоге, — в -меланин.
- 3) Образование эфиров серной кислоты.

Большинство зарубежных авторов выделяет 2 основных пути метаболизма адреналина:

- 1) Окислительное дезаминирование и 2) О-метилирование с образованием метанефрина.

Как видно из схемы обмена адреналина, обычно в обоих процессах участвуют оба основных фермента — МАО и метилтрансфераза, действие которых обнаруживается в каждом случае на разных этапах метаболизма адреналина (или нор-адреналина) (см. фиг. 3). Однако считают, что в ЦНС основную роль играет МАО, а метилтрансфераза участвует, главным образом, в обмене катехоламинов на периферии.

Фиг. 3. Метаболизм катехоламинов (схема Тиссо)



Есть все основания полагать, что норадреналин является медиатором эрготропной системы (по Гессу — центральная (подкорковая) система, координирующая вегетативные, соматические и психические функции, она подразделяется подобно периферической вегетативной нервной системе на эрготропную (симпатическую), подготавливающую организм к активной деятельности, и трофотропную (парасимпатическую), осу-

ществляющую восстановительные процессы. Возможно, что выделенная после исследований Мэгюна и Морущи восходящая, активизирующая ретикулярная система идентична эр-готропной системе Гесса или является ее составной частью). В пользу этого свидетельствует распределение норадреналина и участвующих в его синтезе и расщеплении энзимов в голодном мозгу. Мы не касаемся подробно вопроса об изменениях в содержании адреналина, развивающихся во время эмоциональных реакций у психически здоровых людей. Они впервые были описаны Кэннаном и подтверждены рядом последующих работ. Отметим лишь, что разнообразие эмоций, особенно человеческих, с трудом могло быть объяснено только увеличением концентрации в крови адреналина. В последние годы получены данные, показывающие, что эмоции сопровождаются изменениями содержания не только адреналина, но и близких к нему по строению веществ и что от характера этих изменений зависит и характер эмоциональной реакции. Так, исследование психически здоровых людей (спортсменов, студентов) и психически больных, показали, что при состоянии страха надпочечники выделяют большее количество адреналина, а при состояниях гнева или ярости увеличивается главным образом, количество норадреналина. У животных также во время бегства или защиты увеличивается выделение адреналина, а при нападении — норадреналина. По данным Гарба изупрель, амин. неотличимый от изопропил-норадреналина, в норме содержащийся в надпочечниках в очень малых количествах, вызывает чувство тревоги, являясь «медиатором чувства тревоги», при комбинированном действии адреналина и изупреля возникает подавленное настроение. Однако изучение связи обмена адреналина с психическими заболеваниями связано, главным образом, с 2-мя вопросами: 1) с гипотезой Осмонда, Смизис и Хоффера о нарушениях обмена адреналина, как причине шизофрении; 2) с изучением обмена моноаминами при депрессивных состояниях. В 1951 году Осмонд и Смизис, заметив сходство химической формулы адреналина и хорошо известного психотомиметического средства — мескалина (см. фиг. 2) предположили, что в определенных — патологических — условиях адреналин может превращаться в организме в вещество, условно названное ими М-веществом, сходное по своему действию с мескалином, и что это вещество является фактором, ведущим к развитию шизофрении. В дальнейшем эта гипотеза была поддержана Хоффером, который вместе с рядом своих сотрудников и по настоящее время активно ее разрабатывает. Правомерность такого предположения подтверждали от-

»

дельные наблюдения, когда адреналин вызывал психические нарушения. Так, д-р Асквит сообщил, что во время 2-ой мировой войны английские военные врачи пытались применить «розовый» (т. е. частично разложившийся) адреналин, но вынуждены были отказаться от этих попыток, т. к. при этом нередко у больных развивались психические нарушения. Один известный английский историк, которому Смизис излагал свою гипотезу, сообщил автору, что у него адреналин, который он, страдая бронхиальной астмой, принимал в течение длительного времени, усиливал галлюцинации, отмечавшиеся у него с детского возраста. Впоследствии Хоффер, Осмонд и Смизис сообщили еще о 4 больных бронхиальной астмой, у которых прием адреналина вызывал кратковременные психические нарушения. Один из этих больных отметил, что он становился в это время равнодушным к людям, так, ведя по улице автомобиль, он совершенно не беспокоился, что под машину могут попасть дети. Другой больной после приема ДЛК вспомнил, что такое же состояние у него вызывал прием адреналина. В 1959 году Осмонд и Хоффер подробно описали историю болезни некоего м-ра Ковиша, который около 4-х недель подряд принимал адреналин из-за приступов бронхиальной астмы. В период приема адреналина у больного развились нарушения восприятия, мышления и эмоций, весьма сходные с наблюдаемыми при шизофрении. Эти изменения исчезли после прекращения приема адреналина. Сам больной, прочитав впоследствии описание психических нарушений, вызываемых у психически здоровых добровольцев адренохромом, нашел, что эти нарушения весьма сходны с изменениями психики, которые были у него Смизис приводит личное сообщение Химвича, наблюдавшего параноид после введения 1 мг адреналина.

Одна из наблюдавшихся нами больных, также страдавшая бронхиальной астмой, сообщила, что у нее после введения адреналина в течение короткого времени в голове появлялись «странные мысли» и она переставала понимать смысл произносимых ею слов. Это сообщение в то время не привлекло к себе нашего внимания (больная поступила в больницу по поводу атропинного делирия, вызванного случайным приемом большой дозы *t-rae Belladonnae*) и лишь впоследствии — после ознакомления с работами Осмонда и Хоффера — мы обратили внимание на сходство реакции нашей больной с приведенными ими описаниями. Вполне вероятно, что в действительности подобные реакции на адреналин не так редки, как их описания в литературе.

Таким образом, адреналин, или его производные, могут вызывать психические нарушения. Однако редкость подобных наблюдений, наряду с широким применением адреналина в

клинике заставляет предположить, что изменения психики в этих случаях вызывал не сам адреналин, а какой-то образовавшийся из него токсический продукт.

К косвенным данным, свидетельствующим в пользу предположения о роли адреналина в генезе психических нарушений, в частности шизофрении, относятся и наблюдения над психозами, вызываемыми симпатомиметическими веществами, которые в ряде случаев обнаруживают значительное сходство с шизофренией. Нередко, если факт злоупотребления симпатомиметиками (амфетамином, первитином) неизвестен врачу, больному ошибочно ставится диагноз шизофрении (см. гл. 6).

Непосредственное изучение содержания адреналина и нор-адреналина в плазме крови и в моче больных шизофренией не дало определенных результатов.

Большинство исследова- гелей не нашло сколько-нибудь существенной разницы между концентрацией в плазме крови катехоламинов у больных шизофренией, по сравнению как с больными другими психическими заболеваниями, так и со здоровыми людьми. Только А. Л. Гамбург обнаружил у большинства исследованных им больных шизофренией более низкое содержание в крови адреналина, чем у здоровых людей и больных другими психическими заболеваниями, и известный, хотя и неполный, параллелизм между улучшением психического состояния и стойким повышением содержания в крови адреналина. В литературе имеются сообщения об изменениях содержания в крови адреналина при состояниях слабоумия — олигофрении, старческой деменции. Однако данные эти противоречивы, отмечено как снижение, так и повышение содержания адреналина в крови. Лич, Хис и сотр. отметили, что при добавлении к плазме крови больных шизофренией адреналина окисление его происходит быстрее, чем в плазме здоровых лиц. Эти данные не были подтверждены рядом исследователей, изучавших как скорость окисления адреналина и норадреналина при добавлении их к плазме в опытах *in vitro*, так и изменения концентрации этих веществ в крови в динамике после внутривенного введения адреналина и норадреналина. Сами Лич и Хис не считали ускорение окисления адреналина плазмой крови специфичным для больных шизофренией, т. е. с одной стороны, такое ускорение вызывает и плазма больных инфекционными заболеваниями и злокачественными новообразованиями, не обнаруживающих нарушений психики, а с другой, — скорость окисления адреналина плазмой у части больных шизофренией остается нормальной.

Исследование выделения с мочой адреналина и норадреналина также не обнаружило существенных различий между

больными шизофренией, психически здоровыми людьми и больными другими нервно-психическими заболеваниями. Правда, некоторые исследователи находили, что содержание катехоламинов в моче больных шизофренией выше, чем у здоровых людей, но такое же и более значительное увеличение было обнаружено у больных неврозами, при алкогольном галлюцинозе и белой горячке и у больных феохро-моцитомой без нарушений психики.

Более постоянным является усиленное выделение катехоламинов с мочой и повышение их содержания в крови при состояниях тревоги, напряженности, страха как сопровождающихся, так и не сопровождающихся двигательным возбуждением. Эти изменения, по данным Брюна и Пшайдта, появляются и исчезают одновременно с появлением и исчезновением эмоциональных реакций. В сущности, в этих случаях речь идет не об изменениях, характерных для психических заболеваний, а лишь о подтверждении отмеченной у здоровых людей связи между эмоциональными изменениями и выделением катехоламинов. По всей вероятности, усиленное выделение катехоламинов при неврозах, белой горячке, острой шизофрении является лишь отражением интенсивности их эмоциональных переживаний, равно как снижение концентрации катехоламинов у части больных шизофренией — следствием снижения эмоционального тонуса у этих больных.

Отсутствие ясной корреляции между психическим заболеванием и содержанием в крови и моче адреналина и норадреналина делает практически недоказуемой неоднократно высказывавшуюся в литературе гипотезу о том, что благоприятный эффект инсулин-шоковой терапии шизофрении обусловлен ее регулирующим влиянием на обмен катехоламинов. Изменения содержания в крови адреналина после введения инсулина описывались неоднократно, но нет достаточных доказательств, что эти изменения лежат в основе лечебного действия инсулина.

Однако и отсутствие значительных изменений в содержании адреналина в крови не исключает возможности образования малых количеств токсических продуктов его обмена. Эксперименты с диэтиламидом лизергиновой кислоты (ДЛК) достаточно ясно показали, что минимальные количества токсического вещества, с трудом обнаруживаемые современными методами исследования, могут вызвать тяжелые психические нарушения.

Хоффер и его сотрудники предположили, что таким токсическим продуктом, образующимся в процессе обмена адреналина, может быть адренохром или адренолютин¹. При этом до последнего времени основное внимание

уделялось изучению

обмена адренохрома. Сам Хоффер указывал, что для доказательства правомерности этого предположения нужны 3 ряда фактов: во-первых, адренохром и адренолютин должны обладать психотомиметическими свойствами; во-вторых, должно быть доказано их образование в организме; и в-третьих, обмен адреналина должен быть нарушен у больных шизофренией. Рассмотрим в предложенной Хоффером последовательности факты, добытые как сторонниками, так и противниками этой гипотезы.

а) Психотомиметическое действие адренохрома и адренолютина. Хоффер и ряд других исследователей нашли, что адренохром вызывает нарушения поведения у различных экспериментальных животных — крыс, голубей, кошек.

Введение адренохрома или адренолютина психически здоровым испытуемым вызывает у них нарушения восприятия, мышления и эмоциональности, сходные с изменениями, наблюдаемыми в начальной стадии шизофрении. Так, Хоффер, давая адренолютин 14 здоровым добровольцам, часто отмечал нарушения логического мышления — неспособность истолковывать пословицы, ошибки в счете и т. п. Объяснения испытуемых становились более конкретными и в то же время многословными, они часто приходили к решению окольными путями, нередко считали, что содержание предложенных им пословиц относится к ним лично. Тревога обычно уменьшается, сменяется чувством успокоения, иногда безразличия, утратой интереса к эксперименту, иногда отмечался неадекватный смех. Исчезает критическое отношение к своему состоянию. В отдельных наблюдениях сходные изменения вызывала, однако, и дача плацебо, особенно при наличии чувства тревоги. По-видимому, тревога сама по себе ведет к увеличению содержания адреналина, а следовательно, — и адренолютина. Нарушения эти нередко весьма деликатно выражены и могут быть просмотрены, тем более, что адренохром и адренолютин уменьшают чувство тревоги и самочувствие испытуемых может даже улучшаться, несмотря на появление изменений мышления и восприятия. Незначительная выраженность психических нарушений по мнению Хоффера только подтверждает правильность его гипотезы: «Если есть химическое вещество у шизофреника, то оно должно вызывать незначительно выраженные изменения, иначе не было бы ни поздней диагностики, ни споров о том идет ли речь о шизофрении, депрессии, состояниях тревоги или о незрелости психики». В части случаев изменения психики были выражены значительно отчетливее. Приведем в качестве иллюстрации самонаблюдения Осмонда, вводившего себе до 10 мг адренохрома. В первый раз появилась необычная яркость красок и пластичность рисунка, при открытых глазах—

цветные латна, при закрытых глазах видел рыб, возникло ощущение, будто он лежит на дне моря. Затем появилось чувство, что в обычных вещах есть что-то неприятное, имеющее иной, скрытый смысл. Исчез интерес к опыту и его результатам, не хотелось разговаривать с окружающими. На следующий день отмечалась необычная яркость и чистота восприятия. Во втором эксперименте — когда доза адренохрома была увеличена, по сравнению с первым опытом, — более отчетливо было выражено равнодушие к происходящему и окружающим людям, от которых чувствовал себя отгороженным как будто стеклянным барьером; в то же время неодушевленные предметы вызывали к себе повышенный интерес. Появились нясные идеи отношения. Поведение Осмонда было необычным. Так, приведенный в общество, ой ни с кем не поздоровался и в течение целого часа просидел молча, не принимая никакого участия в разговоре и рассматривая лежавший на полу коврик, — поведение в обычном состоянии ему не свойственное. Психозы, вы-ываемые адршохромом обнаруживают по данным Хоффера и Осмонда большее сходство с шизофренией, чем психозы, вызываемые меокалином и ДЛК. Интересны и самонаблюдения Хоффера и Осмонда над действием другого производного адреналина — адренолютина. У обоих после приема адренолю-тина на длительное время, исчисляемое неделями, исчезала способность эмоционально реагировать на происходящее. И тот и другой скрывали эти изменения друг от друга, опасаясь, что у них начинается шизофрения.

Однако психотомиметические свойства адренохрома не были подтверждены другими исследователями, как в экспериментах на животных, так и в опытах на здоровых добровольцах. Правда, Таубман и Янц, давая 15 здоровым испытуемым 3 мг адренохрома, отметили легкие и преходящие вегетативные нарушения, изменения настроения — чаще в сторону подавленности. Менялся и цвет окружающих предметов, их пропорции, иногда испытуемым казалось, что предметы начинают двигаться. Однако все эти нарушения были крагковременны ми и исчезали уже спустя 30 мин. Длительных и отчетливых психических нарушений, описывавшихся Хоффером и Осмон-дом, вызвать не удалось.

В другой серии экспериментов Хольц и Таубман не нашли И31менений психики после дачи свежего адренохрома. Однако, когда они окисляли адренохром, встряхивая его на воздухе с сывороткой крови, и давали сублингвально депротеинизиро-ванную жидкость, у испытуемых развивался психоз.

Ряд других исследователей, среди которых были и сторонники гипотезы Осмонда—Хоффера, не смогли повторить их

опыты, несмотря на то, что в некоторых случаях довели дозу до 50 мг чистого адренохрома. Более того, сами Хоффер и Осмонд не смогли повторить свои первые успешные эксперименты. Результаты проб, предпринимавшихся ими в течение ряда последующих лет, дали настолько неопределенные результаты, что у авторов, пользуясь их собственным выражением, возникла мысль, что 'быть может, адренолютин и адренохром не галлюциногенные средства, а только галлюцинация исследователей. Эти неудачи они впоследствии объясняли тем, что адренохром и адренолютин, использовавшиеся ими в эти годы, даже по своему внешнему виду отличались от тех же веществ, использовавшихся ими в первой серии экспериментов *и полученных из других лабораторий, и что, по-видимому, разработанные в их лаборатории методы синтеза адренохрома и адренолютина были неточными. Только в конце 1957 — начале 1958 года удалось получить чистый адренохром и адренолютин. Однако, несмотря на то, что с этого времени прошло 5 лет, мы не смогли найти в литературе описаний опытов, подтверждающих первоначальные наблюдения авторов. Только в 1962 г. группа чешских исследователей сообщила об экспериментах на психически здоровых людях, у части которых развились после приема адренохрома психические нарушения, обнаруживавшие сходство с изменениями психики у больных шизофренией. При этом отмечалась значительная разница между действием адренохро*ма чехословацкого и зарубежного производства.

Таким образом, способность адренохрома и адренолютина вызывать психические нарушения нуждается в дальнейшей проверке. Доза, по крайней мере, адренохрома, способная вызвать психические нарушения, относительно велика (по данным Хоффера и Осмонда — 10 мг, по данным Войтеховского и др. — 30 мг), если учесть, что содержание норадреналина в гипоталамусе — где он обнаруживается в максимальной концентрации — составляет «всего около 0,001 мг на 1 г вещества мозга и что, 'по-видимому, только небольшая часть адреналина и норадреналина может превращаться в организме в токсические продукты. Более вероятно, что отмеченные при приеме адренохрома и адренолютина психические нарушения вызываются не самими этими веществами, а какими-то их производными, разное содержание которых и объясняет разнородность данных, полученных в перечисленных выше экспериментах. Впрочем, сами Осмонд и Хоффер не утверждали, что адренохром и адренолютин идентичны гипотетическому М-веществу, являющемуся, по их мнению, причиной или основным патогенетическим фактором шизофрении.

Вопрос о том, содержится ли действительно адренохром в

ff

крови здоровых и психически больных — прежде всею, шизофренией, остается спорным. Положительные данные получены только Хоффером и его сотрудниками. Эта группа исследователей с помощью спектрофлюорографии обнаружила в крови как здоровых людей, так и больных различными психическими заболеваниями адренохром «или вещество, чрезвычайно близкое к нему». При этом общее содержание адренохрома в крови у здоровых, больных алкоголизмом, депрессивными состояниями и шизофренией оказалось одинаковым. Однако при шизофрении обнаружено нарушение распределения адренохро-ма между эритроцитами и плазмой. Соответствующий коэффициент составлял у депрессивных больных 3,4, у психически здоровых — 2,6, а у больных шизофренией — 1,7. Ремиссия сопровождалась нормализацией этого коэффициента. Таким образом, при шизофрении нарушена (по мнению Хоффера) способность эритроцитов адсорбировать адренохром. После внутривенного введения адренохрома содержание его в крови возрастает у больных шизофренией более значительно и увеличение это держится дольше, чем у здоровых и больных другими психическими заболеваниями. В спинномозговой жидкости больных шизофренией содержание адренохрома в 2 раза выше, чем в плазме, тогда как у не шизофреников (больных или психически здоровых) этот коэффициент равен единице. • Что касается адренолютина, то прямых доказательств его наличия в крови, сколько нам известно, пока нет. Однако Хоф-фер и Кеньон, добавляя к крови здоровых людей адренолютин, отметили появление через 1 минуту вещества, аналогичного веществу, наблюдавшемуся ими в крови больных шизофренией через 80 минут после добавления к ней адреналина. Адренолютин в крови здоровых испытуемых на протяжении 80 минут не ^подвергался изменениям. Авторы приходят »к выводу, что вещество, которое образуется сывороткой крови больных шизофренией и есть адренолютин. Лич и Хис также отметили на спектрофотогра.м.ме образование в крови через 80 минут после добавления к ней адреналина какого-то вещества, отличающегося от адренохрома. Вещество это образуется и у здоровых, поэтому нет оснований считать его специфически вызывающим психические нарушения. Однако содержание этого вещества в крови больных шизофренией было, по их данным, в среднем в 2¹/г раза выше, чем у здоровых людей. Однако сама методика, которой пользовались Хоффер и его сотрудники, вызвала возражения со стороны ряда исследователей, которые не смогли подтвердить полученные Хоффером данные и пришли к выводу, что содержание в крови адренохрома как у здоровых, так и у больных шизофренией либо равно нулю, либо меньше той минимальной концентрации, кото-

рую позволяет определить как применявшийся группой Хоф-фера метод спектрофлюорографии, так и другие разработанные в настоящее время методы. Что же касается данных, полученных Хоффером, то по мнению Фелдстайна они являются артефактом: проверяя методику Хоффера он нашел, что свечение, интенсивность которого расценивалась как показатель концентрации в крови адренохрома, в действительности обусловлена реакцией уксуснокислого цинка и аскорбиновой кислоты. В развернувшейся полемике каждая из сторон доказывала правильность полученных ею данных. Не будучи специалистами в области спектрофлюорографии, мы не беремся судить о том, кто прав в этом вопросе. Однако, поскольку методика, на которой основаны цифры содержания адренохрома в крови и спинномозговой жидкости и скорость его окисления у здоровых и психически больных, подвергается сомнению, данные Хоффера и его сотрудников не могут считаться достоверными. Заметим, что спор касается только вопроса о содержании в крови адренохрома и что отсутствие — или минимальные количества — адренохрома в крови, хотя и лишает гипотезу о роли нарушений обмена адреналина в генезе шизофрении существенных аргументов, говорящих в ее пользу, недостаточно для того, чтобы ее отвергнуть.

В последние годы Сул-кович и сотр. сообщили о том, что ими обнаружен в моче здоровых и психически больных нестойкий фактор, подвергающийся окислению при хранении на холоду. Основываясь на том, что из известных метаболитов адреналина только адреколютин адсорбирует кислород из воздуха и что желтое свечение мочи, содержащей этот фактор аналогично свечению, получаемому при добавлении к моче адренохрома или адренолютина, авторы полагают, что нестойкий фактор содержащийся в" моче — либо адренолютин, либо вещество, близкое к адренолютину.

Поскольку сам адренолютин без добавления его к моче такого свечения не дает, более вероятным представляется второе предположение. Повышенное по сравнению с психически здоровыми людьми содержание в моче этого фактора обнаружено у большинства больных шизофренией, тогда как у больных соматическими заболеваниями без психических нарушений, больных неврозами, большинства больных маниакально-депрессивным психозом цифры были такими же, -как у здоровых. У 2 больных шизофренией отмечено увеличение содержания этого фактора во время ухудшения состояния и уменьшение его при улучшении.

Эти первые данные, свидетельствующие в пользу гипотезы о роли нарушений обмена катехоламинов, нуждаются в проверке, тем более, что связь обнаруженного нестойкого фактора с ддренолютином еще не доказана.

Действие адреналина на психически больных

В последние годы известный французский психиатр П. Абели и его сотрудники, основываясь на клинических наблюдениях, пришли к выводу, что в основе шизофрении лежит нарушение обмена и утилизации адреналина, по-видимому, вследствие поражения гипоталамической области. Абели отметил, что у значительной части больных дискордантным синдромом, особенно с большой давностью заболевания, отсутствуют брюшные рефлексы (как известно, Абели разделяет шизофрению на «дискордантный синдром», «шизоневрозы» и собственно раннее слабоумие, однако в дальнейшем мы для простоты изложения будем пользоваться термином шизофрения для обозначения этих больных, что нередко делает в своих работах и сам Абели). Исследуя действие различных лекарств, Абели и его сотрудники нашли, что только с помощью адреналина удастся восстановить брюшные рефлексy. Одновременно улучшается и психическое состояние больных: исчезают — правда только на период дачи адреналина — расстройства восприятия, бредовые идеи, кататонический ступор и другие психопатологические симптомы, нормализуется ЭЭГ. Сходные данные о влиянии адреналина на больных шизофренией получил и О. И. Вольфэвский, опубликовавший свои наблюдения примерно за 20 лет до появления работ Абели. Вводя группе больных шизофренией 1,5—2 мл адреналина ежедневно, он отметил постепенное побледнение продуктивных психопатологических симптомов, появление положительного отношения к лечению, у 11 из 36 больных с небольшой давностью заболевания, наступила ремиссия. Правда, у части больных становилась ярче эмоциональная окраска бредовых идей, которые становились более связными и больше коррелировали с поведением больных. Вряд ли такого рода динамика может рассцениваться как улучшение. При хронической шизофрении положительных сдвигов в состоянии больных не было.

Абели полагает, что шизофрения, может быть, обусловлена недостатком адреналина и что улучшение, наблюдаемое при инсулинотерапии, обусловлено вызываемой инсулином гиперсекрецией адреналина (механизм противорегуляции).

Нетрудно заметить, что общим в гипотезах Хоффера и Абели является только признание роли нарушений обмена адреналина при шизофрении. Характер же этих нарушений противоположен. В то время как Хоффер считает, что при шизофрении образуется избыток адреналина или его метаболитов и задача врача — уменьшить секрецию адреналина, по мнению Абели, напротив, адреналина при шизофрении недостаточно и его следует вводить «больным».

Существенным подтверждением предположения о роли ад. реналина в генезе шизофрении, Абели считает опыты Минца. Этот последний нашел, что введение кроликам сыворотки кро-ви больных шизофренией обычно значительно уменьшает, устраняет, а иногда извращает прессорную реакцию, которая развивается при местном наложении адреналина на участок ко-ры головного мозга кролика. Сыворотка здоровых людей, беременных женщин и больных, страдающих различными органическими заболеваниями головного мозга, такого действия не оказывает.

У кроликов, получивших сыворотку крови больных шизофренией, концентрация адреналина и норадреналина в гипоталамусе значительно выше, чем у животных, которым вводилась сыворотка крови здоровых людей. Ипрон,иазид (ипра-зид), блокирующий расщепление адреналина и норадреналина моноам*инооксидазой, подобно сыворотке крови больных шизофренией уменьшает или предотвращает подъехМ артериального давления, вызываемый местным наложением на кору головного мозга адреналина. * I

Результаты опытов Минца свидетельствуют, таким образом, что сыворотка крови больных шизофренией ведет к повышению содержания катехоламинов в головном мозгу животных. Однако это не доказывает, что причиной этих изменений является недостаток адреналина в организме больных шизофренией.

Предпринятая нами проверка наблюдений Абели и его сотрудников не смогла подтвердить полученных ими данных. Прежде всего, полное и двустороннее отсутствие брюшных рефлексов отмечено только у 5 из 50 обследованных больных, несмотря на то, что все они были больными с большой давностью заболевания, т. е. относились как раз к той категории больных, у которых, по данным Абели, выпадение брюшных рефлексов наблюдается наиболее часто. Во-вторых, ежедневное введение адреналина этим больным не нормализовало у них брюшных рефлексов и не улучшало их психического со* стояния.

Напротив, у части больных наступило обострение заболевания, которое сгладилось после прекращения инъекций адреналина. Таким образом, основанная на предположении Абели попытка использовать адреналин как средство лечения больных шизофренией, дала результаты, скорее говорящие в пользу гипотезы Хоффера. Ухудшение состояния у наших больных после введения адреналина может быть истолковано как результат образования из него токсических метаболитов, т. е. говорит в пользу предположения о нарушении обмена адреналина при шизофрении, хотя непосредственное доказатель-

ство существования таких метаболитов пока, как мы упоминали, не получено (или, во всяком случае, недостоверно).

Если правильна гипотеза Хоффера, то средства, нормализующие обмен адреналина, должны быть эффективным средством лечения шизофрении. Лечение может быть направлено на уменьшение общего количества адреналина, уменьшение превращения адреналина в адренохром и адренохрома — в адренолютин или способствовать выведению из организма либо нейтрализации этих веществ. Никотиновая кислота и никотинамид, являясь акцепторами метильной группы, уменьшают секрецию адреналина. Хоффер, Осмонд и их сотрудники получили хорошие результаты, применяя эти вещества при острой и хронической шизофрении, в частности, у некоторых больных шизофренией, прежде без успеха лечившихся инсулинотерапией или ЭКТ. «Ободряющие» результаты получены теми же авторами и при применении больших доз (10—20 г в день) аскорбиновой кислоты, которая, по их данным, препятствует превращению адреналина в адренохром, а адренохрома в адренолютин. Эти результаты не проверены другими исследователями. Нам известна только одна работа — Эшби и соотр., которые не получили никакого эффекта при лечении больных хронической шизофренией никотиновой кислотой и никотинамидом.

Терапевтические попытки, основанные на гипотезе о роли адреналина, слишком немногочисленны, чтобы можно было придавать им существенное значение, но, несомненно, заслуживают дальнейшего изучения. Необходимо отметить, что в механизме действия аминазина (хлэпромазина), широко и с успехом применяющегося при лечении шизофрении, существенную роль, по-видимому, играет его адренолитическое действие, в частности, блокирование эрготропной системы. Этому вопросу посвящено огромное количество работ, суммировать которые здесь не представляется возможным и которые хорошо известны широкому кругу психиатров.

Общая гипотеза Хоффера и Осмонда на протяжении последних лет подвергалась известным изменениям. С учетом последних данных она может быть сформулирована следующим образом. Основным патогенетическим звеном в патогенезе шизофрении является нарушение обмена адреналина с образованием токсических продуктов. Фактор, вызывающий эти нарушения, неизвестен. Этот гипотетический этиологический фактор у больных с определенной биохимической конституцией вызывает патологические изменения в вегетативной нервной системе (по признанию Хоффера и Осмонда — это наиболее слабое звено в их концепции). Начальной фазой этих изменений является усиление активности парасимпатической

/системы, затем присоединяется усиление активности симпатической системы (отчасти обусловленное холинергичностью симпатических ганглиев). В этой фазе и происходит образование токсических продуктов обмена адреналина. К таким токсическим продуктам относятся адренохром и адренолютин (более вероятно — последний), а может быть и другие, еще неизвестные вещества. Если в норме адренохром окисляется быстро и образует преимущественно лейкоадренохром, а затем — дигидроксииндолы, то при шизофрении окисление ад-ренохрома замедленно и идет с образованием преимущественно адренолютина с последующим превращением его в триги-дроксииндолы. Несмотря на то, что основные звенья этой концепции на сегодняшний день остаются лишь подлежащими дальнейшей проверке гипотезой, с ее помощью пытаются объяснить некоторые клинические особенности больных шизофренией. Антимитотическим действием адренохрома объясняют пониженную сопротивляемость больных по отношению к туберкулезу, антиинсулиным — редкость у них диабета, антигистаминным — слабую выраженность аллергических реакций, которые, например, Ли обнаружил при шизофрении в 0,2% по сравнению с 3,4% у больных с последствиями черепно-мозговой травмы. Хоффер и его сотрудники попытались связать с нарушением обмена адреналина и такое распространенное заболевание, как алкоголизм. С их точки зрения одним из факторов, ведущих к аглко-голизму, является состояние постоянной напряженности, обусловленное высоким коэффициентом адреналина: адренохрома. Адреналин увеличивает чувство напряженности, а адренохром (и адренолютин) его снижают. Алкоголь каким-то образом заменяет адренохром, который в организме больных алкоголизмом либо образуется в недостаточном количестве, либо исчезает быстрее, чем у здоровых. Способность алкоголя устранять напряжение приводит к постоянной потребности в приеме алкоголя. ДЛК, повышающий содержание в крови адренохрома и замедляющий его дальнейшее превращение, оказывает тем самым благоприятное действие на больных алкоголизмом. Все фактические данные, подтверждающие нарушения образования и метаболизма адренохрома при алкоголизме, получены с помощью той же методики спектрофлуорографии, о спорности которой упоминалось выше. Остановимся несколько подробнее на вопросе о связи между обменом адреналина и психотомиметическим эффектом ДЛК. В пользу этого предположения свидетельствуют эксперименты на кошках, в которых ДЛК усиливал сокоощение мигательной перепонки, вызываемое адреналином. Однако такое же действие оказывали и производные ДЛК, лишенные психо-

томиметических свойств. 3 опыта на крысах адренохрэм не влиял на эффект ДЛК, а адренолютин оказывал на него тормозящее действие. Таким образом, в эксперименте не удалось показать потенцирующего действия адреналина и его метаболитов на эффект ДЛК.

Хотя ДЛК вызывает симптомы как симпато-, так и пара-симпатотонии, но превалирует симпатотоническое действие, что и дало основание полагать, что повышение тонуса симпатической (эрготропной) системы играет существенную роль в механизме психотомиметического действия ДЛК. В клиническом эксперименте было отмечено, что состояние «стресса», сопровождающееся повышением содержания в крови адреналина, облегчает возникновение ДЛК-психоза, который в этих случаях может быть вызван меньшими дозами ДЛК. Напротив, состояние покоя, расслабленности затрудняет развитие психоза в ответ на прием ДЛК. Во время экспериментального психоза, вызванного ДЛК было также отмечено усиленное выделение с мочой адреналина и норадреналина и отсутствие этих изменений у тех больных, у которых ДЛК не вызвал психических изменений. Введение адренохрома или адренолютина после приема небольших доз ДЛК, которые сами по себе не вызвали психических нарушений, вело по наблюдениям Хоффера и Оомонда к развитию бурной психотической реакции, продолжавшейся около 6—9 час и характеризовавшейся расстройствами восприятия (изменения окраски предметов, искажение их формы «и иллюзорное движение, неверная оценка расстояния, размеров, нарушения восприятия времени), мышления (остановка мыслей, конкретность мышления, бредовая настроенность), резкими сменами эмоций, неадекватной активностью, негативизмом. Эти нарушения, по мнению авторов, характерны для адренохрома, а не для ДЛК, хотя мы не смогли уловить между ними существенного различия. Все эти наблюдения говорят в пользу предположения о роли симпатотонии в механизме развития, вызываемого ДЛК психоза, но не доказывают, что ДЛК действует на психику не непосредственно, а изменяя или усиливая обмен адреналина. Наиболее доказательным в этом отношении является усиленное выделение с мочой адреналина и норадреналина, но оно коррелирует не столько с психотомиметическим эффектом ДЛК, сколько с выраженностью периферических симпатотонических симптомов, которые могут быть устранены (например, с помощью дибензамина) без того, чтобы изменилась выраженность собственно психических нарушений. По аналогии с результатами опытов Минца можно трактовать как результат увеличения содержания в головном мозгу катехоламинов ослабление реакции на введение адреналина, отмечавшееся у лиц, получив-

28 -2656

"Ч

ших ДЛК, хотя аналогия с животными всегда остается лишь предположением. Точно так же и результаты паутинного теста — пауки, получившие ДЛК, ткнут более тонкую паутину (паутина почти целиком состоит из адреналина) — доказывает только способность ДЛК влиять на обмен адреналина у паука, но вовсе не доказывает, что такое влияние имеет место в человеческом организме и что оно связано с психотомиметическим действием ДЛК.

Наиболее демонстративные результаты, подтверждающие связь психоза, вызываемого ДЛК- с обменом адреналина, получены группой Хоффера. Эти исследователи отметили увеличение содержания в крови адренохрома у психически здоровых людей и хронических алкоголиков, получивших ДЛК* замедление разрушения введенного внутривенно адренохрома, увеличение способности плазмы превращать адреналин в адренолютин. В то же время бром-ДЛК и морфолид лизерги-новой кислоты, не вызывавшие психических нарушений, такого действия не оказывали. Эти данные могли бы служить важным доказательством связи психотомиметического эффекта ДЛК с нарушением обмена адреналина, если бы сама методика, с помощью которой были получены эти результаты, не «подвергались сомнению, о чем мы упоминали выше.

Следует отметить, что Хоффер и его сотрудники считают» что психоз вызываемый ДЛК, обнаруживает значительное сходство с острой шизофренией, хотя и не абсолютное, но, во всяком случае, более отчетливое, нежели сходство между све-жезаболевшими и деградированными больными шизофренией. Поэтому, по их мнению, доказательство связи между действием ДЛК на психику и образованием патологических продуктов обмена катехоламинов явилось бы одновременно доказательством роли этих продуктов в генезе шизофрении. Сходство экспериментальных психозов с шизофренией оспаривается многими исследователями, уподобляющими-ДЛК-'Психоз экзогенным типам реакции. Таким образом, роль нарушений обмена адреналина в генезе психических нарушений, возникающих после приема ДЛК, подтверждается рядом косвенных доказательств, представляется довольно правдоподобной, но прямых доказательств, подтверждающих правильность этого предположения, получить не удалось. Несмотря на то, что гипотеза о связи шизофрении с образованием продуктов обмена адреналина возникла в значительной степени благодаря сходству строения мескалина и адреналина, исследование взаимодействия мескалина и адреналина проводилось лишь в отдельных работах и не дало сколько-нибудь определенных результатов.

В заключение кратко остановимся на вопросе о роли изме-

нений обмена адреналина при маниакально-депрессивном психозе и при депрессивных состояниях другого происхождения. Интерес к этому вопросу в значительной степени связан с изучением механизма действия новых антидепрессивных средств— ингибиторов МАО и тофранила (имизина). Немногочисленные работы, посвященные изучению обмена катехоламинов, среди которых следует указать прежде всего на работу Стрём-Ольсена, основанную на тщательном изучении динамики обмена катехоламинов у численно небольшой группы больных, показали, что усиленное выделение с мочой адреналина наблюдается во время маниакальных состояний, тогда как в период депрессии оно снижается — если не по сравнению с нормальными величинами, то по сравнению с маниакальной фазой. При этом разница не зависела от степени двигательной активности больных. По данным Шинфука изменения в выделении с мочой, главным образом, норадреналина, за 2—3 дня предшествовали смене фаз.

В предыдущем разделе мы привели данные, свидетельствующие о большей вероятности связи стимулирующего действия ингибиторов МАО с их влиянием на обмен адреналина и норадреналина (а не серотонина). На основании преимущественно экспериментов на животных установлено и центральное адренергическое действие другого антидепрессивного средства — тофранила.

Как ингибиторы МАО, так и тофранил в клинике вызывают преимущественно симптомы симпатотонии, а при передозировке нередко ведут к развитию гипоманиакальных и маниакальных состояний.

Все эти данные, свидетельствуя в пользу предположения о связи изменений эмоционального состояния больных с изменением тонуса вегетативной нервной системы, вместе с тем частично противоречат гипотезе В. П. Протопопова о патогенезе маниакально-депрессивного психоза. Как известно, В. П. Протопопов полагал, что как маниакальная, так и депрессивная фаза циркулярного психоза обусловлены повышением тонуса симпатической нервной системы, что подтверждается сходством вегетативных симптомов и изменений обмена наблюдаемых в обеих фазах. Разница в клинической картине (депрессия или мания) обусловлена тем, что процесс возбуждения, возникающий в гипоталамической области, в одних случаях иррадирует на кору головного мозга, что ведет к развитию маниакального состояния, в других — индуцирует противоположный процесс — торможение, и тогда развивается депрессия. Приведенные выше исследования подтверждают роль симпатотонии в генезе маниакальных состояний, но противоречат положению о том, что симпатотония лежит и в ос-

нове депрессии. Эффективные антидепрессивные средства — ингибиторы МАО, тофранил являются, в основном, сим-пато-тоническими средствами. Антидепрессивное действие, хотя и менее отчетливое, обнаруживает и другая группа стимуляторов ЦНС — амфетамины или «пробуждающие» амины. Напротив, симпатолитические (аминазин и другие производные фенэтиамина) и парасимпатотонические (резерпин и его производные) препараты нередко ведут к развитию депрессивных состояний. Все это говорит о том, что развитию депрессии скорее способствует снижение симпатического тонуса и что вегетативные СДВ.ИГ.И, участвующие в развитии мании и депрессии противоположны по своему характеру. Вместе с тем, нельзя просто отбросить данные, добытые В. П. Протопоповым и его учениками, показывающие, что при депрессивных состояниях тонус симпатической нервной системы повышен.

Мы полагаем, что это противоречие может быть устранено, если предположить, что в основе развития депрессивных состояний могут лежать различные механизмы — часть депрессивных состояний связана с симпатотонией, как это и предполагал В. П. Протопопов, часть же — с парасимпатотонией, как на это указывают результаты применения антидепрессивных средств. Хорошо известно, что эти лекарства дают терапевтический эффект лишь у части депрессивных больных, у части же состояние не изменяется или наступает обострение депрессии. Мы полагаем, что это различие в эффективности антидепрессивных средств может быть связано с различием в механизмах их возникновения. Антидепрессивные средства, повышающие тонус симпатической (эрготрапной) системы должны давать хороший эффект у тех больных, у которых депрессия связана со снижением тонуса этой системы, напротив, если симпатический тонус повышен до начала лечения можно ожидать ухудшения в состоянии больных при назначении и современных антидепрессивных средств. Наш собственный опыт, пока недостаточный, говорит в пользу вероятности такого предположения.

Суммируя все приведенные выше данные можно сказать, что клинический опыт оправдывает постановку вопроса о роли, которую играют адреналин и норадреналин и продукты их обмена в генезе шизофрении. Кети в своем обзоре называет эту гипотезу «заманчивой, остроумной и правдоподобной». Однако приходится согласиться с мнением, что собранные на сегодняшний день фактические данные недостаточны для того, чтобы считать эту гипотезу доказанной. Отметим, что к такому выводу приходит и Смитсис, являющийся одним из создателей теории о нарушении обмена катехоламинов, как основе патогенеза шизофрении.

Подавляющее большинство наблюдений, подтверждающих роль адреналина в генезе шизофрении, сделано Хоффером, Осмондом и их сотрудниками. Несомненно, более достоверными были бы данные, полученные различными исследователями, работающими независимо друг от друга. До последнего времени, однако, число подобных работ остается весьма ограниченным. Стремление Хоффера и его сотрудников, психологически вполне понятное, объяснить с помощью созданной ими теории возможно большее число явлений, наблюдаемых в клинике психических заболеваний, приводит к тому, что эта теория вызывает столь же естественный скептицизм других исследователей. Если наличие одного единственного токсического фактора, вызывающего самые различные синдромы, наблюдающиеся при шизофрении, уже представляется маловероятным, то еще менее вероятным представляется, что все тот же фактор может объяснить — пусть даже частично — возникновение хронического алкоголизма, участвовать в генезе эпилепсии, обуславливать психотомиметический эффект ДЛК. Универсализация теории делает ее менее правдоподобной и приводит к тому, что теория отбрасывается целиком, вместе с содержащимися в ней рациональными элементами. Между тем, нет и достоверных данных, позволяющих отвергнуть роль нарушений метаболизма адреналина и норадреналина в генезе психических заболеваний, в частности — шизофрении.

Современное состояние наших знаний позволяет предполагать, что тонус вегетативных центров головного мозга, а следовательно и обмен одного из медиаторов вегетативной нервной системы — адреналина играет роль в развитии психических нарушений, прежде всего изменений эмоциональной сферы. Вещества, близкие по строению к адреналину и, возможно, образующиеся в организме человека, способны вызывать изменения психики, сходные с изменениями у больных шизофренией. Уточнение роли обмена катехоламинов при психических заболеваниях является задачей дальнейших исследований, которым поспешное конструирование гипотез и теорий может, наряду с некоторой пользой, принести и значительный вред. Исследования такого рода сталкиваются со значительными трудностями, т. к. данные, полученные при изучении мочи и крови больных, недостаточно достоверны, когда речь идет о процессах, происходящих на уровне центральной нервной системы. Группа экспертов Всемирной организации здравоохранения, изучавшая этот вопрос, высказала убеждение, что адреналин (равно как и серотонин и ацетилхолин) является только представителем целой группы сходных веществ, и, может быть, представителем, не играющим решающей ро-

437

ли. В частности, предшественники адреналина ■ — ДОФА, до-памин могут по данным некоторых исследователей оказывать значительное влияние на ЦНС. Вполне вероятно, что в центральной нервной системе встречаются и более специфичные для нее вещества, отсутствующие на периферии. Разумеется, вряд ли можно рассчитывать, что изменения обмена только одного медиатора, будь то адреналин или серо-тонин, или даже нарушения их равновесия с*могут объяснить всю пеструю психопатологическую симптоматику шизофрении и маниакально-депрессивного психоза, механизм действия «психотомиметических средств и т. д. Однако изучение химических процессов, происходящих в головном мозгу, помогает лучше понять природу нарушений, лежащих в основе психозов, и тем самым отыскать пути их рациональной, патогенетической терапии. Создание ряда антидепрессивных средств, основанное на предположении о связи антидепрессивного действия с торможением МАО, доказывает практическую ценность такого подхода уже при современном уровне наших знаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П. К. — Физиол. ж. СССР, 1957, т. 43, стр. 1072.
2. Баншиков В. М., Столяров Г. В. — Ж. невропат, психиатр., 1963, т. 63, стр. 295.
3. В о л ь ф о в с к и О. И. — В кн. Лечение шизофрении X-в, 1930, стр. 440.
4. Гамбург А. Л. — Ж. невропат, психиатр., 1961, № 8, стр. 1216.
5. Лапин И. П., Х а у н и н а Р. А., Щелкунов Е. Л. — Ж. невропат, психиатр., 1962, т. 62, стр. 183.
6. У т е в с к и А. М. — В сб. Биохимия нервной системы Киев, 1954, стр. 247.
7. Утевский А. М., Осннская В. О. — Укр. біохіміч. ж., 1955, т. 27* стр. 247.
8. Шаталова А. А., М я г е р В. К. — Ж* невропат, психиатр., 1960, № 10, стр. 1338.
9. A b e l y P. — Ann. med. psychol., 1960, p. I, p. 1.
10. A b e l y P. — Ann. med. psychol., 1961, v. 119, p. 67.
11. A b e l y P., D e l a v i l l e M. — Ann. med. psychol., 1960, v. 118, p. 516.
12. AbelyP., Richardeau N., D i d i e u - A n g l a d e G... B e p o i t J.-CІ — Ann. med. psychol., 1959, v. 1, p. 543.
13. A p t e r N. — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 115, p. 55.
14. A s h b y W., C o l l i n s C, B a s s e l l M. — J. Ment. Sci., 1960, v. 106, p. 1555.
15. B a c q Z. — Pharmacol. Rev., 1949, p. 11, p. 1.
16. B e a u v a l l e t M., F u g a z z a J. — C. r. Soc. biol., 1960, v. 154, p. 1419.
17. BendaPh. — Presse med., 1959, v. 67, p. 1818.
18. Benj a m i n J. ~ Psychosom. med., 1958, v. 20, p. 427.
19. Bergsman A. — Acta psychiat. neurol. Scand., 1959, v. 34, Suppl, 133, p. 5.
20. Berthiaume M., L e d u c J., D ' i o r i o A. — Arch. gen. Psychiat. 1960, v. 2, p. 468.
21. BlaschkoH. — Pharmacol. Rev., 1954, v. 6, p. 23.

22. Brodie B., Spector S., Shore P. — Pharmacol. Review, 1959, v. 11, p. 548.
23. Brune C., Pschmidt G. — Fed. Proa, 1961, v. 20, p. 889.
24. Carlsson A., Lindquist M., Magnusson T., Waldeck B. — Science, 1958, v. 127, p. 471.
25. Carlsson A., Rasmussen E., Kristjansen P. — J. Neuro-chem. 1959, v. 4, p. 318.
26. Carlsson A., Rasmussen E., Kristjansen P. — J. Neuro-chem., 1959, v. 4, p. 321.
27. Cohen C., Holland B., Goldenberg M. — Arch. Neurol. Psychiat., 1958, v. 80, p. 484.
28. Cohen G., Holland B., Goldenberg M. — Arch. gen. Psychiat., 1959, v. 1, p. 228.
29. Denson R. — Dis. Nerv. Syst., 1962, v. 23, p. 167.
30. De Schaepdryver A., Preziosi P. — Boll. soc. ital. biol. spe-rim., 1959, v. 35, p. 327.
31. Duner H. — Acta physiol. Scand., 1954, v. 32, p. 63.
32. Elmadjian F., Hope J., Freeman H. — Arch. Neurol. Psychiat., 1957, v. 77, p. 399.
33. Elmadjian F., Hope J., Lamson E. — J. clin. Endocrinol., 1957, v. 17, p. 608.
34. English D. — Amer. J. Psychiat., 1961, v. 117, p. 865.
35. Euler U. — Pharmacol. Rev., 1954, v. 6, p. 15.
36. Fazekas J., Thomas A., Johnson J., Young W. — Arch. Neurol. Psychiat., 1960, v. 2, p. 435.
37. Feldstein A. — Amer. J. Psychiat., 1959, v. 116, p. 454.
38. Fleetwood M., Dietheilm O. — Amer. J. Psychiat., 1951, v. 108, p. 433.
39. Garb S., Tiwari N., Chapman L. — Amer. J. Psychiat., 1957, v. 113, p. 740.
40. Gastaldi G., De Renzi E., coll. — Rev. Pat. nerv., 1958, v. 79, p. 225.
41. Gellhorn E. — Psychiat., Res. Rep. Amer. Psychiat. Ass., 1960, v. 12, p. 209.
42. Giacobini E., Izikowitz S., Wegmann A. — Arch. gen. Psychiat., 1960, v. 3, p. 289.
43. Golsen J., Morel P., Gautier H. — Ann. med. psychol., 1961, v. 119, p. 129.
44. Henneman D., Altschule M., Goncz R.-M., Davis P. — Arch intern. Med., 1955, v. 95, p. 594.
45. Hoagland H., Bergen J., Bloch E., Elmadjava E., coll. — Jap. Physiol., 1955, v. 8, p. 149.
46. Hoffer A. — J. clin. exper. psychopathol., 1957, v. 18, p. 27.
47. Hoffer A. — В кн. Hormones, Brain Function and Behavior, N. Y. 1957, p. 181.
48. Hoffer A. — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 114, p. 752.
49. Hoffer A. — Dis. Nerv. Syst., 1959, v. 20, p. 597. * 50. Hoffer A. — Dis. Nerv. Syst., 1960, v. 21, p. 79.
51. Hoffer A. — J. Nerv. Ment. Dis., 1960, v. 130, p. 93.
52. Hoffer A., Calbeck M. — J. Ment. Sci., 1960, v. 106, p. 138.
53. Hoffer A., Kenyon M. — Arch. Neurol., 1957, v. 77, p. 437.
54. Hoffer A., Osmond H. — J. Nerv. Ment. Dis., 1955, v. 122, p. 448.
55. Hoffer A., Osmond H. — J. Nerv. Ment. Dis., 1959, v. 128, p. 18.
56. Hoffer A., Osmond H. — Quart. J. Stud. Ale, 1959, v. 20, p. 750.
57. Hoffer A., Osmond H. — Dis. Nerv. Syst., 1962, v. 23, p. 204.
58. Hoffer A., Osmond H., Calbeck M., Kahan I. — J. Clin. exper. Psychopathol., 1957, v. 18, p. 131.

59. H o f f e r A., O s m o n d H., S m y t h i e s J. — J. Ment. Sci., 1954 v. 100, p. 23.
60. H o f f e r A., P a y z a A. — Amer. J. Psychial., 1960, v. 116, p. 664.
61. H o f f e r A., S m i t h C., C h w e l o s N., C a l l b e c k M. coll. — J. clin. exper. Psychopathol., 1959, v. 20, p. 125.
62. H o l l a n d B., C o h e n G., coll. — Fed. Proa, 1958, v. 17, p. 378.
63. H o l l z P. — Psychiat. Neurol., 1960, Bd. 140, S. 175.
64. H o l l z P., O s s w a l d W., S t o c k K. — Arch. exp. Path. Pharmacol., 1960, Bd. 239, p. 1.
65. K i n g B., S o k o l o f f L., W e c h s l e r R. — J. clin. invest, 1952, v. 31, p. 273.
66. K o p i n I. — Science, 1960, v. 131, p. 1372.
67. K r u p p P., M o n p i e r M. — Experientia, 1960, v. 16, p. 206.
68. K u s c h k e H., D i t f u r t h H. — Klin. Wschr., 1958, № 16, S. 773.
69. L a B r o s s e E., M a n n J., K e t y S. — Neurol. Psychiat, 1962, v. 15, . * p. 1432.
70. L a y n e D., S o u r k e s T.-J. Nerv. Ment. Dis., 1960, v. 130, p. 93. - «71. L e a A. — J. Ment. Sci., 1955, v. 101, p. 538.
72. L e a c h B., C o h e n M., H e a t h R., M a r t e n S. — Arch. Neurol, i • Psychiat, 1956, v. 76, p. 635.
73. L e a c h B., H e c t h R. — Arch. Neurol. Psychiat., 1956, v. 76, p. 444.
74. M a n g e r W., S c h w a r z B., coll. — Arch. Nerul. Psychiat, 1957, v. 78, p. 396.
75. M c f e l l a r P. — J. Social Psychiatry, 1957, v. 3, p. 170.
76. M e h d e l s o n J., K u b z a n s k y P., coll. — Arch. gen. Psychiat, 1960, v. 2, p. 147.
77. M i n z B., N o e l P. — C r. Soc. bioal., 1959, v. 153, p. 1937.
78. M i n z B., T h u i l l i e r J. — C. r. Soc. biol., 1959, v. 153, p. 962. » < .
79. M f n z B., W a l a s z e k E. — G r. Acad. Sci., 1957, v. 244, p. 1974.
80. M i n z B., W a l s z e k E. — J. Nerv. Ment. Dis., 1960, v. 130, p. 420. ■ 81. M o r u z z i G. — Clin. therap., 1959, v. 17, p. 559.
82. N o v a I J., B r a n d e B., S o h l e r A. — Fed. Proc, 1959, v. 18, p. 428. . " 83. O s m o n d H. — Dis. Nerv. Syst, 1955, v. 16, p. 101.
84. O s m o n d H., H o f f e r A. — J. Ment. Sci., 1958, v. 104, p. 302.
85. O s m o n d H., H o f i e r A. — J. Ment. Sci., 1959, v. 105, p. 653.
86. O s m o n d H., H o f f e r A. — Canad. M. A. J., 1959, v. 80, p. 91.
87. O s m o n d H., S m y t h i e s J. — J. Ment. Sci., 1952, v. 98, p. 309.
88. O v s h i n s k y S. — J. Nerv. ment. Dis., 1958, v. 127, p. 180. i .
89. P o l l i n W., G o l d i n S. — Neurol. Psychiat, 1962, v. 15, p. 1431.
90. Q u i n n G., B r o d i e B., S h o r e P. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1958, v. 122, p. 63.
91. R a n d r u p A., M u n k v a d L. — Amer. J. Psychiat., 1960, v. 117, p. 153.
92. R e g a n P., R e y J. — J. Nerv. Ment. Dis., 1958, v. 127, p. 12. ■ 93. R e i l l y J., R e g a n P. — Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1957, v. 95, p. 377.
94. R e s n i c k O., E l m a d j i a n F. — Amer. J. Physiol., * 1956, v. 187, p. 626.
95. R e s n i c k O., F r e e m a n H. — Arch. gen. Psychiat, 1962, v. 6, p. 388.
96. R e s n i c k O., W o l f e J., F r e e m a n H., E l m a d j i a n F. — Science, 1958, v. 127, p. 1116.
97. S a k a m o t o K. — Psychiat. Nerul. Jap., 1959, v. 61, p. 1497. Ё8. S a n o I. — Biochim. Biophys. Acta, 1959, v. 32, p. 586.
99. S a u n d e r s J. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, v. 80, p. 712. 1 Ё0. S h i n f u k u N., O m u r a M., K a y a n o M. — Yonago acta med., 1961, v. 5, p. 109.
101. S h o r e P., O l i n J. — J. Pharmacol, exper. Therap., 1958, v. 122, p. 295.

102. Silverman A., Cohen S., Shmavonian B., Kirschner N.— Rec. Advanc. Biol. Psychiat., 1961, v. 3, p. 104.
103. SmythiesJ. — Lancet, 1958, p. 11, p. 308.
104. SmythiesJ. — Nature, 1959, v. 183, p. 545.
105. S m y t h i e s J. — Lancet, 1960, v. I, p. 1287.
106. Shrom-Olsen R., W e i l - M a l h e r b e H. — J. rment. Sci., 1958, v. 104, p. 696.
107. Sulkowitch H., Altsc huleM. Arch. Gen. Psychiat., 1959, v. 1, p. 108.
108. Sulkowitch H., Perrin G.,AltschuleM.— Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1957, v. 95, p. 245.
109. Szara S., Axelrod J., Perlin S. — Amer. J. Psychiat., 1958, v. 115, p. 162.
110. S z a r a S t., A x e l r o d J. — Amer. J. Psychiat, 1960, v. 116, p. 665.
111. Szatmari A., Hoffer A., Schneider R. — Amer. J. Psychiat., 1955, v. 3, p. 603.
112. TaubmannG. — Zbl. Neur., 1956, Bd. 137, S. 142.
113. T a u b m a n n G., J a n t z H. — Nervenarzt, 1957, Jg. 28, S. 485.
114. T i s s o t R. — Encephale, 1961, v. 50, p. 205.
115. Udenfriend S., CrevelingC. — J. neurochem., 1959, v. 4, p. 350.
116. Vander W., S p o e r l e i n M., — Arch, internet, pharmacodyn., 1962, v. 137, p. 145.
117. Veech R., Al t sch u le M., S u l k o w i t c h H., H o l l i d a y Ph.,— Arch. gen. Psychiat., 1960, v. 3, p. 642.
118. Veech R., B i g e l o w L., D e n c u l a W., AltchuleM. — Arch, gen, Psychiat., 1961, v. 5, p. 127.
119. V o g t M. — Pharmacol. Rev., 1954, v. 6, p. 31.
120. Vojtechovsky M., Grof S., Vitek. V. — Csl psychiatr., 1962, v. 58, p. 383.
121. W e i l - M a l h e r b e H. — J. Ment. Sci., 1955, v. 101, p. 733.
122. Weil-MalherbeH., Bone A. — J. Endocrinol., 1954, v. 11, p. 285.
123. W e i l - M a l h e r b e H., B o n e A. — J. Endocrinol., 1954, v. 11, p. 298.
124. WHO — Technical report series № 152 Geneva, 1958.
125. Y u r a R. — Zbl. Neurol., 1961, Bd. 161, S. 255.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение мы хотели бы остановиться на некоторых общих для психиатрии вопросах, возникающих в связи с изучением лекарственных и экспериментальных психозов.

До настоящего времени не удалось показать существование специфичных для того или иного психического заболевания симптомов, синдромов и типов течения. Напротив, чем больше становится число известных нам веществ, способных вызывать психические нарушения, тем менее вероятной становится надежда отыскать такие симптомы и синдромы. В связи с этим, возникает вопрос о месте психопатологии в психиатрии. Нам кажется, что метод, с помощью которого не может быть решен вопрос о природе заболевания, или, говоря языком практики — не может быть поставлен диагноз заболевания, а, следовательно, и найдены пути к его устранению, вряд ли может считаться основным методом изучения этого — или этих — заболеваний. Бесконечные споры, которые ведутся вокруг вопроса о том, являются ли, скажем, некоторые формы хронических психозов, развивающихся у алкоголиков, шизофренией, спровоцированной злоупотреблением алкоголем, или алкогольными психозами с шизофреноподобной картиной, течением и исходом, достаточно ясно доказывают, что один психопатологический анализ не в состоянии решить основных проблем, стоящих перед психиатрами. Мы привели в качестве примера вопрос об алкогольных психозах и шизофрении, но то же самое относится и к вопросам о разграничении шизофрении и инфекционных, травматических и других психозов, о нозологической принадлежности так называемых периодических психозов, о переходе маниакально-депрессивного психоза в шизофрению, о взаимоотношении инволюционной и циркулярной депрессии или эпилепсии и шизофрении и т. д. Дискуссии по каждому из этих вопросов тянутся десятки лет и заканчиваются обычно тем, что каждый из спорящих еще более убеждается в правильности отстаиваемых им взглядов. И это вполне понятно — психопатологический анализ не может дать

достаточных бесспорных доказательств. Еще одно соображение: прогресс всякой науки, в том числе психиатрии, связан с совершенствованием методов исследования. Между тем психопатология изучается, как и прежде, путем наблюдения за {поведением больного, беседы с ним. Человек является не только объектом, но и основным, пожалуй, даже единственным инструментом исследования. И так как сам исследователь 20-го столетия по способности к наблюдению принципиально не отличается от исследователя 19-го или 18-го столетия, вряд ли можно рассчитывать на то, что он заметит простым глазом то, что было недоступно глазу его предшественника. Применение разнообразных психологических тестов не вносит ничего принципиально нового, так как любой психологический эксперимент является все тем же наблюдением за поведением человека — но только в условиях определенной, чаще всего искусственной ситуации — и трактовкой данных этих наблюдений экспериментатором. Между тем, значительная часть психиатров до сих пор прямо или косвенно отстаивает точку зрения на психопатологический анализ как на основу психиатрии. Высказывается мнение, что отказ от этого взгляда приведет к созданию «психиатрии без психики», к тому, что психическое состояние больных вообще перестанет изучаться. Но в действительности речь идет совсем о другом: то, что психопатологический анализ не может служить основным методом изучения психических заболеваний вовсе не означает, что психопатология должна исчезнуть. Она остается предметом, но не методом изучения. Можно возразить, что необходимость изучения биологических основ психики давно признана и что отстаивать эту мысль значит ломиться в открытую дверь. Однако, что происходит в действительности при биологическом (в Шираком смысле этого слова) изучении психических заболеваний? Подбирается группа больных, будь то шизофренией, маниакально-депрессивным психозом или другим заболеванием, а затем изучаются те или иные соматические, неврологические, физиологические, биохимические сдвиги, происходящие у этих больных. Но ведь сам принцип подбора и объединения в одну группу исследуемых больных остается все тем же — основанным на особенностях психопатологической симптоматики. Обычно в этих случаях — это прежде всего касается шизофрении, центральной проблемы современной психиатрии — не обнаруживают одинаковых, свойственных всей группе и каждому ее представителю в отдельности изменений. На основании такого исследования обычно делается вывод, что изучавшаяся функция не играет существенной роли при данном психическом заболевании. Чаще всего оказывается, что функция изучавшегося органа или группы органов повышена у части боль-

ных, понижена у другой и нормальна у третьей. В период, когда особое значение придавалось нарушениям эндокринной системы, активно изучали состояние эндокринных желез и, в первую очередь, щитовидной железы при шизофрении. При этом нашли у части больных как гипер-, так и гипотиреоз, у части -же больных функция щитовидной железы оставалась нормальной. Отсюда было сделано заключение, что дисфункция щитовидной железы не является причиной шизофрении и интерес к этим исследованиям заметно снизился. В последние годы в центре внимания многих исследователей оказался обмен моноаминов в головном мозгу. Было начато изучение этого обмена у больных шизофренией и снова оказалось, что, например, выделение с мочой катехоламинов и одного из основных метаболитов серотонина 5 ОИУК повышено у части больных шизофренией, понижено у другой и нормально у третьей. Интерес к этим исследованиям еще не исчез, но уже раздаются авторитетные голоса, утверждающие, что обмен серотонина не играет никакой роли «при психических заболеваниях, что это — очередная сказка, — «сказка о серотонине». Но на чем основывается убеждение исследователей, что у изучаемых ими больных должен существовать общий механизм, вызвавший психическое заболевание? Все на том же — на том, что на основании особенностей психопатологической симптоматики, и только поэтому, у этих больных диагностировано одно и то же психическое заболевание.

Опыт изучения лекарственных и экспериментальных психозов достаточно ясно показывает, что одинаковая клиническая картина может быть обусловлена разными причинами. Есть ли основания считать, что и в этих случаях сходство симптоматики обусловлено тем, что все эти разные причины приводят в движение один общий механизм — известный «промежуточный член» Бонгеффера? Мы полагаем, что нет, и вот почему. Эксперименты с психотомиметическими средствами показывают, что достаточно незначительных изменений в строении препарата, чтобы его действие исчезло или сменилось прямо противоположным. Атом брома превращает мощное психотомиметическое средство ДЛК в седативное, замена атома азота атомом углерода ведет к тому, что стимулятор ЦНС мератран становится нейролептическим средством — френквелом. Это, по-видимому, свидетельствует о чрезвычайной чувствительности рецепторов ЦНС, на которые воздействуют все эти вещества, и в то же время препараты, значительно отличающиеся друг от друга по своему строению, вызывают одни и те же психические нарушения. В клинике мы видим, что, например, многие ингибиторы МАО оказывают антидепрессивное действие (в этом случае имеется общий механизм при разном хи-

мическом строении), но такое же действие оказывает и тофра-нил, не являющийся ингибитором МАО. Можно думать .поэтому, что в основе одного и того же симптома и синдрома лежат различные механизмы. Это подтверждают и наблюдения, несвязанные с изучением лекарственных и экспериментальных психозов. Так .например, Куаро наблюдал у больных белой горячкой различные изменения баланса электролитов, сменяющие друг друга. Одно и то же вмешательство в разных стадиях либо быстро улучшало, либо ухудшало состояние больных, в зависимости от характера нарушений - баланса электролитов, но клинически эти стадии ничем не отличались друг от друга. Весь опыт клинической психиатрии, когда одно и то же лечение одинаковых по клинике психических нарушений давало* успех лишь у части больных, оставаясь безрезультатным у других и ухудшая состояние у третьих, свидетельствует об отсутствии одного механизма, лежащего в основе одинаковых по своей симптоматике картин.

Наконец, одно и то же лекарство или психотомиметическое средство вызывает целый ряд разнообразных симптомов и синдромов, что указывает на то, что одно вещество может приводить в действие различные механизмы. Таким образом, есть все основания полагать, что один и тот же психопатологический симптом или синдром может быть обусловлен различными механизмами и что различные механизмы могут быть результатом действия одного препарата.

Отсюда следует, что при изучении психических заболеваний нельзя принимать за основу только особенности психопатологической симптоматики. Вполне возможно, что обнаруженные у части больных изменения — будь то функции щитовидной железы, обмена серотонина или катехоламинов или других органов и систем — у этой группы больных являются, причиной или одним .из звеньев патогенеза имеющихся у них психических нарушений. В то же время у другой группы больных со сходной симптоматикой те же самые функции могут не нарушаться и в основе заболевания могут лежать расстройства совершенно иного характера. Иными словами, мы полагаем,, что больные должны группироваться как для исследования,, так и для лечения не по принципу сходства имеющихся у них • психических нарушений, но по принципу сходства обнаруженных у них обменных нарушений независимо от того, какими психическими нарушениями эти изменения сопровождаются. Разумеется и такой путь не может привести к быстрому успеху, т. к. не обязательно изменения обмена, обнаруженные у той или «иной группы больных, окажутся как раз теми, которые привели или участвовали в генезе их заболевания. Однако нам кажется, что только таким образом можно подойти

к успешному решению вопроса о диагностике и лечении психических заболеваний.

Вместе с тем, вряд ли следует рассчитывать, что появление одного патологического метаболита — производного адреналина или серотонина или какого-либо другого вещества может объяснить всю сложную картину психического заболевания. Однако появление одного такого метаболита может явиться причиной целого ряда других изменений обменных процессов, которые в своей совокупности обуславливают пеструю психопатологическую симптоматику. Знакомство с психотомиметическими средствами достаточно ясно показывает, что одно вещество, даже введенное в ничтожно малых количествах, может вести к значительным и разнообразным нарушениям психической деятельности человека. Устранение этого основного звена может вести и к исчезновению вторичных, вызванных им нарушений, и к выздоровлению от психоза.

Психопатология и психопатологический анализ, таким образом, вовсе не исчезают, так как целью биологического исследования остаются поиски механизма, лежащего в основе психического нарушения, а не изучение обменных процессов вообще.

Знакомство с лекарственными и экспериментальными психозами не только указывает на необходимость иного подхода к изучению механизма психических заболеваний. Оно дает некоторые указания и — на то, какие именно обменные нарушения могут быть объектом исследования. Обращает на себя внимание, что большинство как психотомиметических, так и применяющихся для лечения психозов средств оказывает определенное влияние на вегетативные центры или, пользуясь терминологией Гесса, на эрготропную и трофотропную системы. ДЛК, псшюцибин, мескалин оказывают симпатомиметическое действие, атропин, бенактизин, дитран — антахолинергические средства, которые, блокируя парасимпатическую нервную систему, создают относительное преобладание тонуса симпатической нервной системы. Мы уже упоминали, что при изучении производных ДЛК отмечен параллелизм между их психотомиметическим действием на человека и повышением симпатического тонуса в опытах на животных. С другой стороны — основные представители современных нейролептических средств — резерпин и аминазин (хлорпромазин) оказывают влияние, в первую очередь, на те же вегетативные центры в головном мозгу. Резерпин (а также производные бензохиноли-зина) повышает тонус трофотропной системы, аминазин и другие производные фенотиазина снижает тонус эрготропной системы, что опять-таки ведет к преобладанию тонуса трофотропной системы. Основным медиатором эрготропной си-

ч

стемы считают нэрадреналин, основным медиатором трофот-ропной системы — серотонин. Новые антидепрессивные средства — ингибиторы МАО и тофранил, по-видимому, действуют на те же вегетативные центры — ингибиторы МАО, тормозят моноаминоксидазу, основной фермент, обеспечивающий метаболизм моноаминов в ЦНС, тофранил (действие которого • менее изучено) обнаруживает преимущественно адренергическое действие.

Таким образом, накопленные в настоящее время данные указывают на важную роль вегетативных центров головного мозга как в механизме развития психических заболеваний, так и в механизме действия психотропных средств. Это не значит, конечно, что другие отделы ЦНС, прежде всего, кора головного мозга не играют при психических заболеваниях существенной роли, но состояние вегетативных центров и обмен медиаторов вегетативной нервной системы — это то звено, для изучения которого имеются сейчас наибольшие возможности.

Тот факт, что в ряде случаев удается устранить вегетативные симптомы, не изменяя характера психических нарушений, либо устранить психические нарушения без того, чтобы вегетативная симптоматика заметно изменилась, не опровергает положения о роли вегетативной регуляции в генезе психических заболеваний. Во всех этих случаях речь идет о периферических вегетативных симптомах, которые могут не коррелировать с состоянием вегетативных центров в головном мозгу. Так, например, брадикардия и артериальная гипотензия, вызываемые резерпином, обусловлены его периферическим действием. Нитоман (тетрабеназин), влияние которого на поведение и механизм центрального действия сходны с действием резерпина, не вызывает этих симптомов, т. к. оказывает избирательное центральное действие.

Схема, согласно которой большинство средств, оказывающих влияние на психику, действуют через посредство вегетативных центров, повышая или понижая тонус трофо- или эрго-тропной системы (и изменяя обмен медиаторов этих систем — серотонина и норадреналина) является, как и всякая схема, упрощением. Ряд лекарств оказывает и непосредственное действие на кору головного мозга, а не только на вегетативные центры. Интересно отметить, что как раз те стимуляторы ЦНС, эффект которых преимущественно или частично связан с непосредственным воздействием на кору головного мозга (кофеин, амфетамины), малоэффективны в клинике психических • заболеваний, в частности, не оказывают антидепрессивного действия. В то же время ингибиторы МАО, тофранил, также оказывающие стимулирующее действие (иногда их относят к группе «энергизаторов»), но воздействующие, в первую оче-

редь, на вегетативные центры, оказались и эффективными антидепрессивными средствами. По-видимому, упрощенным является и представление о серотонине и норадреналине, как об основных медиаторах вегетативных центров. Прежде всего ряд предшественников этих моноаминов — 5-ГТФ, ДОФА, допамин могут, судя по имеющимся в литературе наблюдениям, оказывать непосредственное влияние на деятельность ЦНС и тем самым на психическое состояние больных. Некоторые продукты обмена моноаминов также могут быть веществами, обладающими центральным действием — к таким веществам относятся адренохром, адренолютин, 5-метокситриптамиин, который изменяет поведение экспериментальных животных, а возможно и ряд других еще не изученных веществ. Сами норадреналин и серотонин являются, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, лишь наиболее изученными представителями целой группы сходных между собой веществ — возможно даже и не основными. Нарушения обмена моноаминов не сводятся только к их избытку или недостатку. Следует учитывать и ряд других моментов — нарушение соотношения свободного и связанного серотонина (или норадреналина), появление токсических метаболитов вследствие нарушений обмена, взаимодействие между самими моноаминами (напр., имеются данные об антагонизме норадреналина и серотонина), их влияние на другие звенья обменных процессов, различие в действии одного и того же вещества на разных уровнях ЦНС. Наконец, помимо серотонина и норадреналина в головном мозгу содержится и ряд других веществ, нарушения обмена которых могут вести к психическим нарушениям. В частности, приведенная выше схема совершенно игнорирует действие «на ЦНС ацетилхолина, который также имеется в головном мозгу. Однако обмен ацетилхолина при психических заболеваниях мало изучается, пожалуй, за исключением экспериментальной эпилепсии. Упомянем также об известных работах, посвященных влиянию на ЦНС у-аминомасляной кислоты, об изменениях психического состояния у больных шизофренией после нагрузки метионином и т. д.

В настоящее время трудно сказать, являются ли вегетативные нарушения основным фактором, участвующим в развитии психических заболеваний, или играют второстепенную роль и имеют ли они отношение ко всем или только к некоторым проявлениям нарушения психической деятельности. Однако связь этих нарушений с возникновением аффективных нарушений, состояний возбуждения и успокоения выступает достаточно отчетливо.

Если психопатологические симптомы и синдромы не являются специфичными для того или иного заболевания и не мо-

гут явиться основой для диагностики, если различные механизмы приводят к развитию одной и той же клинической картины, то и лечение психических заболеваний не должно основываться лишь на особенностях симптоматики. В настоящее время наиболее распространенным видом лечения по необходимости является симптоматическая терапия. Мы назначаем нейролептические средства при состояниях возбуждения, антидепрессивные — при депрессивных состояниях и т. д. При этом, если бы механизм развития, например, депрессивных состояний был одинаковым во всех случаях, то антидепрессивные средства должны были бы обладать единым механизмом действия и оказывать положительный эффект во всех случаях депрессии. Напротив, если в основе депрессивных состояний лежат различные механизмы, то и антидепрессивные средства должны оказаться эффективными лишь у части больных, а различно действующие препараты могут оказаться полезными »при одном и том же синдроме — в данном случае депрессивном. Именно такие результаты и были получены при лечении депрессий. (Мы берем в качестве примера депрессивные состояния, но то же самое относится и к другим видам нарушений психики). В первые годы применения нейролептических средств, когда показания к их применению не достаточно изучены, эти лекарства довольно широко применялись и при депрессиях; при этом оказалось, что часть больных поправлялась после такого лечения. Вместе с тем те же нейролептические средства нередко сами ведут к развитию депрессии как у психически здоровых, так и у психически больных. Антидепрессивные средства значительно чаще, чем нейролептики улучшают состояние депрессивных больных, но и они иногда ведут к обострению болезненных переживаний и углублению депрессии. Многочисленные работы, посвященные результатам лечения депрессивных состояний, как впрочем и лечению инсулином, ЭСТ, нейролептическими препаратами самых различных психических заболеваний, не дают ответа на вопрос о причинах «неоднородности полученных результатов. Мы обычно находим лишь цифры, сообщающие о проценте выздоровлений, значительных улучшений, количестве больных, состояние которых существенно не изменилось и частоте ухудшений или обострений психического состояния. В лучшем случае делаются попытки сравнить результаты, полученные при разных заболеваниях (например, при циркулярной, инволюционной, реактивной, невротической и др. депрессиях), или в зависимости от особенностей депрессивного синдрома (например, депрессии с заторможенностью, ипохондрической, с преобладанием навязчивостей и т. п.), от возраста, пола, наследственной отягощенности больных. Все эти попытки не привели к же-

Ъ
\\

лаемому результату и по-прежнему при 'Назначении лечения мы можем лишь на основании статических выкладок предсказать более или менее точно, какой процент больных поправится после лечения, но не знаем, кто из больных даст улучшение и у кого наступит ухудшение. Мы полагаем, что причина этого — в разных механизмах, лежащих в основе одного и того же синдрома. Будь этот механизм известен, назначение лечения было бы более оправданным, а его эффективность значительно выше, чем в настоящее время. Если у депрессивного больного имеются симптомы, указывающие на повышение то-_N нуса симпатической нервной системы, то можно ожидать, что современные антидепрессивные средства, повышающие этот тонус, не окажут желаемого эффекта и могут ухудшить состояние больного. Если же напротив, депрессия сопровождается парасимпатотонией, то лечение этими же препаратами может дать положительный эффект. Мы не располагаем в настоящее время достаточным числом собственных наблюдений, подтверждающих правильность этой точки зрения, однако мы неоднократно наблюдали, что ухудшение состояния под влиянием лечения тофранилом наступало как раз у тех больных, у которых до начала лечения отмечались симптомы сим>патотон'ии. Если бы удалось «показать, что исчезновение тех или иных вегетативных нарушений или нарушений обмена у данного больного или больных сопровождается улучшением их состояния или сглаживанием одного или нескольких симптомов, то это было бы практическим доказательством того, что эти нарушения вызвали нарушение психического состояния или появление отдельного симптома (или симптомов). Но это вовсе не означало бы, что все подобные симптохМЫ, синдромы или заболевания вызваны тем же самым нарушением. Такая же зависимость может быть продемонстрирована и при установлении связи между ухудшением психического состояния и появлением нарушений обмена. Мы приводили наблюдения, показывающие, что у части больных шизофренией увеличенное выделение метаболитов триптамин-а и серотонина — 3-индолуксусной кислоты и 5-ОИУК предшествовало ухудшению их ^психического состояния, а уменьшение выделения тех же метаболитов — клиническому улучшению. Это дает достаточные основания считать, что у этих больных психические нарушения были связаны с нарушением обмена триптамина и серотонина. Но попытка распространить гипотезу о роли нарушений обмена серотонина -на всех больных шизофренией не дала никаких результатов, по-видимому, потому, что этот механизм играл роль лишь у части больных. В тех случаях, когда, устраняя нарушение обмена, мы достигаем одновременно и улучшения психического состояния

больных, можно говорить не только о симптоматическом, но и о патогенетическом эффекте лечения. Вместе с тем в части случаев применение того или иного лекарства, избирательно подавляет только один или несколько симптомов. Так, например, при экспериментальном психозе, вызванном ДЛК, аминазал купирует только эмоциональные нарушения, первитин устраняет галлюцинации и нарушения схемы тела, никотиновая кислота уменьшает галлюцинации и явления дереализации, тогда как деперсонализационные явления усиливаются. Такая же избирательность отмечена при лечении аминазалом депрессивно-параноидных синдромов, когда бредовые идеи исчезают или сглаживаются, а депрессия сохраняется или даже усиливается. Такого рода наблюдения показывают, что механизм психопатологического синдрома не представляет собой единого целого, поскольку симптомы, из которых он складывается, могут быть устранены каждый в отдельности. В то же время частичное улучшение, — исчезновение отдельных симптомов, — свидетельствует, что лечение было направлено на устранение вторичных нарушений, тогда как полное выздоровление указывает на то, что устранено основное звено патологического процесса, таким образом, сопоставление результатов лечения с вызываемыми им сдвигами в обмене позволит получить представление не только о механизмах, лежащих в основе того или иного проявления психического заболевания, но и о важности этих механизмов в генезе психического заболевания в целом.

Разумеется, наилучшим видом лечения было бы лечение, направленное на устранение основного нарушения, вызвавшего заболевание. При этом возможно как удаление или нейтрализация вредного действия токсического вещества (или веществ), так и предотвращение действия этого вещества на рецепторы, основанное на механизме конкурентного торможения. При этом вещества, сходные по строению с психотропными веществами, но лишённые их отрицательных свойств, могут вступать в соединение с теми же системами (рецепторами), на которые воздействует «вредоносный агент», не нарушая при этом их функции. Система оказывается, таким образом, заблокированной, и вредоносный агент, не имея возможности нарушить её функционирование, лишается тем самым способности вызвать психические нарушения. Мы не знаем пока ни того, какие именно вещества вызывают основные психические заболевания, ни (в том случае, когда причина психоза известна) того механизма, в силу которого причинный фактор ведёт к психическим нарушениям. Однако принципиальная возможность предотвращения психоза с помощью антиметаболитов продемонстрирована на экспериментальных психозах. Так, предварительная дача бром-ДЛК ведёт к тому,

что последующее введение ДЛК не в состоянии вызвать психоза, хотя те же дозы ДЛК у других лиц, а также у тех же самых испытуемых до дачи бром-ДЛК вызывали значительные изменения психики. По-видимому, и сами психотомиметики вызывают психоз в силу такого же механизма, соединяясь с рецепторами и препятствуя тем самым соединению с ними нормальных метаболитов. Таким образом, психотомиметические препараты должны обладать большим сродством к тем же рецепторам, чем нормальные метаболиты. Следовательно, для лечения пригодны не любые вещества, сходные по строению с вредоносным агентом, но лишь такие, которые обладают большим сродством к рецепторам, чем вещества, вызывающие психоз.

В заключение остановимся на лечебном действии искусственно вызванного обострения психического состояния больных. Этот метод не является «научно обоснованным, но может найти применение в практике. Уже при изложении фактических данных, касающихся клиники и течения лекарственных психозов и лечебного применения психотомиметических средств мы неоднократно отмечали, что у части психически больных вслед за прекращением лекарственного психоза наступало и общее улучшение их психического состояния. Факты такого рода не являются совершенно новыми, случаи ремиссии у больных шизофренией - после интеркуррентного инфекционного заболевания, иногда протекавшего и с картиной инфекционного психоза, известны достаточно давно. Первоначально случаи, в которых сам лекарственный психоз, возникший помимо желания исследователя, улучшал течение основного заболевания просто регистрировались в литературе. Однако, по мере накопления таких наблюдений, возникла мысль о преднамеренном обострении психоза как методе его лечения. Появление ряда психотомиметических средств облегчило эту задачу, наиболее часто с этой целью применялись ДЛК и дитран. При таком методе лечения возможны 2 варианта. В первом из них искусственно вызванный, иногда повторно, острый токсический психоз, непосредственно сменяется улучшением, во втором обострение вяло текущего или малосимптомного психического заболевания (превращение малого синдрома в большой по А. В. Снежневскому) является лишь - первым этапом лечения, за которым следует второй этап — лечение искусственно вызванного обострения обычными методами (инсулиношочковая терапия, ЭСТ, нейролептические средства). Этот второй вариант, в свою очередь, распадается еще на два. В одном из них возникший после приема психотомиметического средства экспериментальный психоз сразу же купируется нейролептиками (или ЭСТ), а другой вызывается длительным обострением психического со-

стояния, т.е. чего назначается один из видов активной терапии. Немногочисленные сообщения, которые мы нашли в литературе, как и наши собственные наблюдения, не дают пока возможности судить об эффективности этого метода в целом, и каждого из его вариантов. К тому же часть исследователей пользовалась методом искусственного обострения симптоматики психоза для лечения свежезаболевших больных. Такой способ вряд ли оправдан, так как эта категория больных может с успехом лечиться и обычными методами. Новый эмпирический способ лечения может быть оправдан лишь тогда, когда он значительно эффективнее прежде применявшихся методик, или оказывается эффективным у больных, безуспешно лечившихся другими методами. Поэтому мы считаем целесообразным проверку этого метода лечения лишь у больных с хроническим течением заболевания, без успеха лечившихся обычными видами терапии. Несмотря на недостаточное количество накопленных (данных, мы считаем — в том числе и на основании собственного опыта, — что метод "искусственного обострения психоза заслуживает дальнейшей проверки. Мы неоднократно наблюдали улучшение психического состояния, наступавшее после обострения психоза. При этом не имеет существенного значения каким способом, с помощью какого лекарственного или психотомиметического средства достигнуто обострение психоза. Существенную трудность при проведении такого лечения является резистентность больных хронической шизофренией, у которых нередко не удается вызвать обострения их состояния.

" Высказывая предположение, что в основу изучения сущности психических заболеваний и их лечения должны быть положены не психопатологическая картина психоза, а особенности соматического — в широком смысле этого слова — состояния больных, мы сознаем, что не могли привести бесспорных аргументов, подтверждающих правильность этой точки зрения. Однако бесплодность многолетних попыток на основе психопатологического анализа психических заболеваний выяснить сущность психических заболеваний или найти общие биологические механизмы, лежащие в основе сходных по картине психических нарушений, заставляют искать другой путь. Приведенные нами данные, полученные при изучении лекарственных и экспериментальных психозов, заставляют думать, что таким путем могут быть поиски, основанные на делении больных по особенностям биологических - показателей, независимо от того, какими психическими изменениями они сопровождаются.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....3

Часть 1. Лекарственные психозы

Глава 1. Психические нарушения, вызываемые атропином и скополамином.....9

Глава 2. Психические нарушения, вызываемые бромом . . 28 Глава 3.

Психические нарушения, вызываемые барбитуратами

и другими снотворными средствами.....46

Глава 4. Психические нарушения при лечении антабусом 63 Глава 5.

Психические изменения, вызываемые адренокортико-тропным гормоном (АКТГ) и гормонами коры надпочечника82

Глава 6. Психические нарушения, вызываемые стимуляторами центральной нервной системы.....109

Глава 7. Психические нарушения, вызываемые кофеином . 134 Глава 8.

Осложнения со стороны центральной нервной системы при применении пенициллина.....153

Глава 9. Психические нарушения, вызываемые изониазидом 1^н Глава 10.

Психические изменения при лечении циклосерином 180 Глава 11. Ипронлазид (ипразид) и другие «ингибиторы моно-аминоксидазы.....189

Глава 12. Психические нарушения при лечении тофранилом (имизном).....215

Глава 13. Психические нарушения, вызываемые нейролептическими средствами и транквилизаторами.....228

Заключение..... ♦ . 246

Часть 2. Психотомиметические средства

Глава 1. Мескалин.....250

Глава 2. Производные лизергиновой кислоты.....278

Глава 3. Псилоцибин328

Глава 4. Прочие психотомиметические средства . . 341 Заключение.....364

Приложение. Обмен моноаминов и психические нарушения

Глава 1. Обмен серотонина и психические нарушения . . 373 Глава 2. Обмен адреналина и психические нарушения . 415 Заключение.....* 442

Редактор Крылов А. В.

Сдано в набор 25/XII—63 г.

Подписано к печати 8/IV—64 г.

Формат бумаги 60X90¹/₁₆ 28,5 печ. л. (условных 28,5 л.) 29,79 уч.-изд. л

Тираж 3000

Цена 2 р. 19 к.

МЗ-77

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Московская типография № 30 «Главполиграфпрома» Государственного комитета Совета Министров СССР по печати.

Неглинная ул., 29/14. Зак. 2656